

O. SCHMIEDEBERG
PHARMAKOLOGIE



LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.

Class

GRUNDRISS DER PHARMAKOLOGIE

IN BEZUG AUF
ARZNEIMITTELLEHRE UND TOXIKOLOGIE

VON

O. SCHMIEDEBERG

ORD. PROF. D. PHARMAKOLOGIE UND DIREKTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTS
AN DER KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

6. AUFLAGE



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1909

RM 300
S 4
1909

PHARMAKOLOGIE

IN LEIPZIG

ALLGEMEINE THEORIE UND TOXIKOLOGIE

GENERAL

O. SCHMIDTBERGER

LEIPZIG, VERLAG VON A. H. ZIEGLER, 1909.

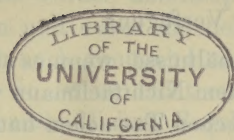
LEIPZIG



LEIPZIG

Druck von August Pries in Leipzig.

1000



Vorwort.

Der vorliegende Grundriß der Pharmakologie bildet die Fortsetzung des in erster Auflage im Jahre 1883 und zuletzt in dritter Auflage im Jahre 1895 erschienenen Grundrisses der Arzneimittellehre.

Das Buch ist dazu bestimmt, dem studierenden Mediciner die Erlangung pharmakologischer Kenntnisse zu erleichtern und dem pharmakologisch vorgebildeten Arzt die neueren Errungenschaften auf diesem Gebiete des Wissens zugänglich zu machen. Es soll aber nicht dem Lernenden die Vorlesungen über Pharmakologie ersetzen. Das vermag ein Buch auf diesem Gebiete ebensowenig, wie bei der Erlangung chemischer, physikalischer, physiologischer und anderer Kenntnisse. Ein Lehrbuch im Sinne autodidaktischen Unterrichts kann es also nicht sein.

So scharf einerseits der Weg vorgeschrieben ist, den die streng wissenschaftliche pharmakologische Forschung einzuschlagen hat, um ihr Ziel zu erreichen, so schwierig gestaltet sich andererseits die Aufgabe, die Erlangung pharmakologischer Kenntnisse für praktische Zwecke zu vermitteln. Diese Schwierigkeit tritt uns Pharmakologen schon im Hörsaal bei der Auswahl des so reichen und vielgestaltigen Stoffes, bei seiner Gliederung und der Veranschaulichung der Tatsachen durch Demonstrationen und Experimente entgegen. Noch schwieriger ist die Abfassung eines Buches über Pharmakologie.

Wer sich bloß darüber zu unterrichten wünscht, welche Arzneimittel gegenwärtig besonders beliebt sind, welche Vorstellungen sich die Praktiker von ihren Wirkungen und den Erfolgen ihrer Anwendung machen und welche Recepte am

häufigsten empfohlen und verschrieben werden, dem steht für diesen Zweck eine größere Anzahl vom klinischen Standpunkt verfaßter Lehrbücher zur Verfügung.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich um eine kurze, zusammenfassende, auch dem Nichtfachmann verständliche Darstellung der pharmakologischen Tatsachen handelt. Hier liegen die Schwierigkeiten auf verschiedenen Seiten, teils in der Sache selbst, teils in besonderen, die Ausbildung der Ärzte betreffenden Verhältnissen.

Das Interesse für die Bearbeitung pharmakologischer Fragen hat allmählich einen ungeahnten Aufschwung genommen. Angehende Physiologen, Hygieniker, jüngere Kliniker und praktische Ärzte entnehmen mit Vorliebe die Themata zu ihren experimentellen Erstlingsarbeiten diesem Gebiete. Auch Pharmaceuten, Drogenhändler und Fabrikanten chemischer Produkte äußern sich nicht selten in ihren geschäftlichen Circularen über die Wirkungen und die therapeutische Bedeutung der von ihnen hergestellten und in den Handel gebrachten Präparate. Zuweilen ist zwischen dem Inhalt solcher Circularre und gewisser therapeutischer Abhandlungen kaum ein merklicher Unterschied wahrzunehmen.

Infolge dieser zahlreichen Beteiligung ist die Menge der Veröffentlichungen auf diesem Gebiete eine fast unübersehbare geworden. Noch schwieriger indessen als die Bewältigung dieses Materials nach seinem Umfange ist die Sichtung desselben und die Sonderung des Brauchbaren von dem gänzlich Wertlosen. Die Beschäftigung mit pharmakologischen Untersuchungen erfordert nicht nur eine große Übung in der Ausführung der Versuche und in der Beurteilung der Resultate, sondern es gehört dazu auch eine vollständige Kenntniß und sichere Beherrschung des ganzen pharmakologischen Gebietes. Das ergibt sich von selbst und es bedarf kaum des Hinweises darauf, daß z. B. niemand in wissenschaftlicher Weise eine Pflanze zu beschreiben im Stande ist, wenn er nicht umfassende botanische Kenntnisse besitzt. Die wenigsten pharmakologischen Arbeiten entsprechen aber diesen selbstverständlichen Anforderungen.

Da nicht alle Experimentatoren auf diesem Gebiete Fachmänner, sondern im besten Falle Autodidakten sind oder

in anderen Fällen die Ausführung von Untersuchungen unternehmen, ohne sich vorher überhaupt mit Pharmakologie beschäftigt zu haben und daher die bekannten Tatsachen weder völlig zu übersehen noch genügend zu beherrschen und zu bewerten vermögen, so ist es leicht erklärlich, daß nicht immer nach streng wissenschaftlichen Regeln und Grundsätzen verfahren wird, sondern daß jeder nach seiner Art experimentiert und argumentiert. Vor allen Dingen vermißt man in den Arbeiten solcher Autoren eine sachverständige Kritik der Tatsachen. Wesentliches und Nebensächliches, Feststehendes und Zweifelhafte werden nicht oder nicht ausreichend auseinandergehalten. Dinge und Folgerungen, die dem Fachmann als selbstverständlich erscheinen oder an sich ganz nebensächlich und bedeutungslos sind, sucht man durch zahlreiche Experimente und breite Schilderungen und Discussionen noch besonders zu erweisen. Sehr beliebt sind die Nachprüfungen bereits bekannter und feststehender Tatsachen. Dabei pflegen die geringfügigsten Abweichungen von den Ergebnissen der Originalarbeiten scharf in den Vordergrund gerückt zu werden und imponieren daher dem Unkundigen häufig als wichtige Berichtigungen oder sogar als neue, alles vorher Bekannte in Frage stellende Entdeckungen. Führt aber eine solche Nachprüfung auch dem Wesen der Sache nach zu ganz anderen Ergebnissen als die früheren Arbeiten, so ist man in der Regel geneigt, solche neuesten Angaben auch für die richtigsten anzusehen, was keineswegs zutreffend zu sein braucht, weil gerade mit Nachprüfungen sich gern Ungeübte befassen.

Einige wertvolle Tatsachen haben in den letzten Jahrzehnten die in Kliniken und Krankenhäusern mit Arzneimitteln an Menschen angestellten Versuche geliefert. Doch ist die Anzahl solcher Tatsachen gering im Verhältniß zu den vielen Tausenden von Kranken, an denen solche Versuche angestellt werden, während in den wenigen Instituten für experimentelle Pharmakologie die für diesen Zweck zur Verfügung stehenden Hilfsmittel sehr beschränkte sind.

In zahlreichen Veröffentlichungen über Arzneimittel, in denen der klinische Zweck vorwaltet, werden nicht selten ein günstiger Verlauf und Ausgang der Krankheit ohne Grund auf Rechnung eines oft nur versuchsweise angewandten Arzneimittels gebracht und dem letzteren wegen dieses angeblichen

Heilerfolges Wirkungen zugeschrieben, die zuweilen geradezu unmöglich sind.

Derartig ist ein großer Teil des Materials beschaffen, das der Pharmakologe kennen lernen, sichten, sondern und kritisch verarbeiten muß, wenn er ein möglichst klares und getreues Bild von dem jeweiligen Stande des pharmakologischen Wissens entwerfen will. Die Schwierigkeiten einer solchen Arbeit, für die der Autor wie für jede andere Originalarbeit die Verantwortlichkeit übernimmt, sind gegenwärtig nicht annähernd in vollkommener Weise zu überwinden. Sie können zum Teil umgangen werden, wenn man sich darauf beschränkt, die Unmasse von Angaben, Beobachtungen, Untersuchungsergebnissen, Ansichten, Meinungen und Urteilen aus den betreffenden Abhandlungen zu excerptieren und dann in Form eines Hand- oder Lehrbuchs einfach aufzuzählen. Derartige mit Literaturangaben versehene Werke bilden oft wertvolle Hilfsmittel zur Orientierung über einzelne Fragen und Untersuchungen. Ein Nachschlagebuch solcher Art ist ein Grundriß nicht, und diesem Umstande ist bei seiner Benutzung Rechnung zu tragen.

Die Pharmakologie soll dem Arzt eine Waffe bieten, nicht nur zur Bekämpfung von Krankheiten und Vergiftungen, sondern auch zur Abwehr gegen Kurpfuscherei. Da der Arzt an Kranken für Heilzwecke durch Arzneimittel pharmakologische Wirkungen hervorruft und bei Vergiftungen mit solchen zu tun hat, so erscheint es selbstverständlich, daß er einige pharmakologische Kenntnisse besitzen muß. Das ist auch in der neuen Prüfungsordnung für Ärzte mehr als bisher anerkannt, obgleich solche Kenntnisse immer noch recht gering geschätzt werden, was sich dadurch documentiert, daß die pharmakologische Prüfung einen bloßen, ziffermäßig sehr gering bewerteten Anhang zu dem Prüfungsabschnitt für innere Medizin bildet und nicht von einem Sachverständigen, d. h. von einem Pharmakologen von Fach, abgehalten zu werden braucht. Auch der Unterricht in der Pharmakologie wird bei uns in Deutschland noch nicht an allen Universitäten von einem Fachmann erteilt.

Die Kurpfuscherei kann nur seitens der Ärzte selbst mit Erfolg bekämpft werden. Es handelt sich bei derselben nicht um Vorurteile, die durch Bildung und Aufklärung bekämpft werden können, denn unter den Personen, die regelmäßig oder gelegentlich bei Kurpfuschern Hilfe suchen, sind alle Bevölke-

rungskreise, alle Stände und alle Bildungsgrade vertreten. Wenn aber Bildung und Aufklärung nicht im Stande sind, vor der Zuwendung zur Kurpfuscherei zu schützen, so folgt daraus, daß es nur von der natürlichen Intelligenz und der anerzogenen Klugheit abhängt, ob jemand sich an einen Arzt oder Kurpfuscher wendet. Diese Umstände machen den Kampf gegen die Kurpfuscherei zu einem besonders schwierigen. Die letztere hat zu allen Zeiten gerade in der Anwendung der Arzneimittel mit den Ärzten zu wetteifern gesucht und beruft sich dabei immer wieder auf die sogenannte Erfahrung und Erprobung. Wenn der Arzt sich nicht in vollem Umfange auf die wissenschaftlichen Grundlagen stützt, sondern ebenfalls auf seine eigenen, Erfahrung genannten, subjectiven Überzeugungen das Hauptgewicht legt, so verwischt er selbst die Grenze zwischen wissenschaftlicher Arzneimittellehre und pfuschermäßiger Anwendung meist ganz unwirksamer oder schädlicher Substanzen.

Fast täglich werden neue, als Arzneimittel empfohlene chemische Verbindungen auf den Markt gebracht. Ohne die Hilfe der Pharmakologie steht der Arzt denselben ratlos gegenüber. Auf Grund einer eingehenden, sachverständigen pharmakologischen Untersuchung läßt sich in den meisten Fällen mit genügender Sicherheit erkennen, ob eine Substanz günstige Erfolge als Arzneimittel verspricht und ob sie überhaupt bei Menschen angewendet werden darf. Nach der pharmakologischen Prüfung kann die Anwendung an Kranken dann von jedem, auf diesem Gebiete geübten Arzt vorgenommen werden, ohne daß dazu eine Centralstelle erforderlich ist, die nur hemmend auf die Bereicherung des Arzneischatzes wirken würde, ohne im mindesten eine größere Bürgschaft für die Zuverlässigkeit der Beobachtungen zu bieten, als z. B. die in einem gut geleiteten Krankenhause ausgeführten Untersuchungen und Beobachtungen dieser Art.

In der vorstehend angedeuteten Weise gestaltet sich die Stellung der Pharmakologie zur praktischen Medicin, wenn die letztere die Hilfe der ersteren in Anspruch nehmen will. Die pharmakologische Forschung aber verfolgt, wie jede andere Wissenschaft, unabhängig von jedem unmittelbaren praktischen Nutzen rein wissenschaftliche Ziele.

Den Umfang des Buches durch die Aufnahme neuer Gruppen zu erweitern, lag diesmal keine Veranlassung vor.

Dagegen wurden neue Tatsachen nach Möglichkeit berücksichtigt und an manchen Sätzen und Abschnitten ist eine schärfere Begründung angestrebt.

Manche der im folgenden entwickelten Anschauungen und Begründungen stützen sich auf Tatsachen, die unter Leitung des Verfassers seit vier Decennien von einer größeren Anzahl jüngerer Mitarbeiter aus allen Zonen gewonnen sind. Ihnen allen sei auch hier wieder in freundlicher Erinnerung der Dank für die getreue Mithilfe an den gemeinsamen Zielen ausgesprochen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
1. Begriff, Inhalt und Umfang der Pharmakologie	1
2. Die Natur der pharmakologischen Wirkungen	2
3. Über das Verhältniß der Arzneimittellehre, Toxikologie und Genußmitteldiätetik zur Pharmakologie	6
4. Die Quellen der Arzneimittellehre	8
5. Die Auswahl der Arzneimittel nach rationellen Grund- sätzen	11
6. Die Einteilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel	14
 I. Die Nerven- und Muskelgifte	 16
A. Nerven- und Muskelgifte der Fettreihe	18
1. Gruppe des Chloroforms und Alkohols	18
2. Gruppe des Amylnitrits	68
3. Gruppe des Kohlenoxyds	75
4. Gruppe des Ammoniaks und der Ammoniakbasen der Fettreihe	84
5. Gruppe der Blausäure	88
6. Gruppe des Coffeins	93
B. Nerven- und Muskelgifte der Alkaloid- oder Pyri- din- und Chinolinreihe	110
7. Gruppe des Curarins	110
8. Gruppe des Strychnins	117
9. Gruppe des Samandarins	126
10. Gruppe des Morphins	127
11. Gruppe des Pellotins und Anhalonins	138
12. Gruppe des Chelidonins und Hydrastins	140
13. Gruppe des Adrenalins	143
14. Gruppe des Cocaïns	148
15. Gruppe des Atropins	161
16. Gruppe des Muscarins	176

	Seite
17. Gruppe des Pilocarpins und Nicotins	179
18. Gruppe des Coniins und Lobelins	188
19. Gruppe des Physostigmins	195
20. Gruppe des Apomorphins	200
21. Gruppe des Emetins	204
22. Gruppe des Sepsins	207
23. Gruppe des Aconitins	209
24. Gruppe des Veratrins	214
25. Gruppe des Colchicins	221
26. Gruppe des Solanins	224
27. Gruppe des Chinins	229
28. Gruppe des Antipyrins	244
 C. Nerven- und Protoplasmagifte der aromatischen Reihe	 258
29. Gruppe der Salicylsäure	259
30. Gruppe des Carbols	265
 D. Nerven- und Muskelgifte der Campher- und Terpen- reihe	 274
31. Gruppe des Camphers	275
 E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe	 285
32. Gruppe des Pikrotoxins	285
33. Gruppe des Digitalins und Digitoxins	288
34. Gruppe des Sapotoxins	313
35. Gruppe der Helvellasäure	318
36. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn)	319
37. Gruppe des Cannabinols	326
38. Gruppe der Agaricinsäure	330
 II. Nutritive Reizung (Ätzung) und locale Erregung verur- sachende organische Verbindungen	 331
I. Einhüllende Mittel	333
II. Spezifische Geruchs- und Geschmacksmittel	337
1. Genußmittel und Geschmackscorrigentien	337
2. Teespecies	340
3. Riechmittel	340
4. Übelriechende Substanzen als Nervenmittel	342
 III. Aromatisch und bitter schmeckende Magenmittel	 342
1. Aromatische Gewürze und gewürzhafte Magenmittel	346
2. Scharf schmeckende Küchen- und Arzneigewürze	348
3. Bittere Magenmittel	350

	Seite
IV. Den verschiedensten Zwecken dienende, zum großen Teil veraltete und obsoleete Drogen und Präparate	353
V. Desinfections- und Reizmittel für die Harnorgane	355
VI. Hautsalben und Pflaster	358
VII. Hautreizmittel	364
1. Gruppe des Terpentinsöls	369
2. Gruppe des Senföls	371
3. Gruppe des Cantharidins und Euphorbins oder der Phlogotoxine	373
VIII. Abführmittel	377
1. Gruppe des Crotonöls und Ricinusöls	379
2. Gruppe des Jalapins und Elaterins	381
3. Gruppe des Chrysarobins und Cathartins	383
IX. Mittel gegen Darmparasiten, Anthelminthica	389
X. Adstringentien	396
Gruppe der Gerbsäuren	397
.	
III. Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel-, Stoffwechsel- und Ätzegeifte	401
A. Wasser und neutrale Alkalisalze	404
1. Gruppe des Wassers und der leicht resorbierbaren neutralen Salze	405
1. Die Wasserwirkung	408
2. Die Salzwirkung	414
3. Die Ionenwirkungen der Salze	423
1. Die spezifische Ionenwirkung der Kaliumsalze	423
2. Das Calcium	424
3. Die Wirkungen des Lithiums, Rubidiums, Caesiums, Magnesiums, Baryums und Strontiums	425
4. Die Wirkungen der Jodide	426
5. Die Wirkungen der Bromide	431
6. Die Wirkungen der chlorsauren Salze	434
7. Die Wirkungen des Fluornatriums	437
8. Das schweflige saure Natrium	438
9. Die Borsäure und der Borax	439
10. Phosphorsäure	441
2. Gruppe des Glaubersalzes oder der schwer resorbierbaren, abführenden Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle	443

	Seite
B. Alkalien, Säuren, Halogene und Oxydationsmittel	451
3. Gruppe der Alkalien	454
4. Gruppe der Schwefelalkalien	467
5. Gruppe der Säuren	472
Die Mineralwässer	484
6. Gruppe der Halogene (Gruppe des Chlors)	487
7. Gruppe der Oxydationsmittel (Gruppe des Sauerstoffs)	491
C. Die Verbindungen der schweren Metalle und der Tonerde	494
1. Abhängigkeit der Wirkungen von der Natur der Metallverbindungen	494
2. Die locale Wirkungsweise der Metallsalze	495
3. Ätzung und Adstringierung	495
4. Verhalten der einzelnen Metalle bei der Ätzung und Adstringierung	497
5. Die therapeutische Verwertung der Ätzung und Adstringierung	500
6. Die Metallsalze als Desinfectionsmittel	501
7. Die Resorption der schweren Metalle	502
8. Ausscheidung der Metalle durch den Darm und durch die Nieren	503
8. Gruppe des Arsens	504
9. Gruppe des Antimons	518
10. Gruppe des Eisens	522
11. Gruppe des Platins und Nickels	541
12. Gruppe des Silbers	547
13. Gruppe des Quecksilbers	551
14. Gruppe des Kupfers und Zinks	564
15. Gruppe des Bleis	569
16. Gruppe des Zinns	574
17. Gruppe des Wismuts	575
18. Gruppe des Aluminiums	577
Der Phosphor	579

Einleitung.

1. Begriff, Inhalt und Umfang der Pharmakologie.

Pharmakologie ist die Lehre von den im lebenden tierischen Organismus durch chemisch wirkende Substanzen, mit Ausnahme der assimilierbaren Nährstoffe, hervorgebrachten Veränderungen, die man im wahren Sinne des Wortes als physiologische Reactionen bezeichnen kann.

Die chemischen Agentien, mit denen es die Pharmakologie zu tun hat, können schlechtweg Gifte genannt werden. Der populäre Begriff dieses Wortes, der die Schädlichkeit mit umfaßt, wird durch eine derartige Erweiterung nicht beeinträchtigt, da es wenige wirksame Substanzen gibt, die nicht gelegentlich für den Menschen schädlich werden könnten.

Das Wort *Pharmaka*, welches ursprünglich Zaubermittel und später heilsame Kräuter bedeutete, könnte ganz zweckmäßig zur Bezeichnung der im pharmakologischen Sinne wirksamen Substanzen dienen. Nur klingt es für unsere moderne Terminologie etwas schwerfällig.

Die im lebenden Organismus durch die Gifte hervorgerufenen Veränderungen lassen sich als **pharmakologische Wirkungen** oder auch kurz als Giftwirkungen bezeichnen. Es sind darunter die von der Norm abweichende Beschaffenheit der morphologischen, chemischen und molecularen Zusammensetzung und die davon abhängigen Funktionsstörungen der betroffenen Organe zu verstehen. Was man therapeutische und toxische Wirkungen nennt, sind nur die Folgen solcher Veränderungen. Diese letzteren bleiben sich gleich im physiologischen wie im pathologischen Zustande des Organismus, wenn nur die Organgebilde noch vorhanden sind, auf welche das Gift wirkt. Die Folgen dagegen verhalten sich allerdings unter veränderten Bedingungen verschieden: sie können gleichgültige, heilsame und schädliche sein; sich anders im normalen als im pathologischen Zustande des Organismus gestalten.

Das Digitalin z. B. verursacht durch seine Wirkung auf das Herz eine stärkere Füllung der Arterien und dadurch eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks. Diese Veränderungen kommen sowohl an gesunden wie an kranken Individuen zustande. Bei ersteren sind die geringeren Grade dieser Wirkung meist ohne greifbaren Einfluß auf die Funktion anderer Organe und auf das Allgemeinbefinden. Sind dagegen, wie in gewissen Herzkrankheiten, die Füllung der Arterien und der Druck in denselben abnorm gering und veranlassen eine Beeinträchtigung der Harnsekretion und das Auftreten von Wassersuchten, so gelingt es nicht selten durch die stärkere Füllung der Arterien, die man durch die Wirkung der Digitalisbestandteile auf das Herz herbeiführen kann, die Harnsekretion zu verstärken und die Wassersucht zum Schwinden zu bringen. Die Folgen können sich dann weiter auf andere Organe und auf das Allgemeinbefinden erstrecken.

Statt pharmakologische Wirkungen wird häufig auch die Bezeichnung physiologische Wirkungen gebraucht, die nichtssagend ist oder allenfalls auf alle Wirkungen, auch physikalische und mechanische, paßt.

Die Pharmakologie bildet mit der Physiologie und Pathologie eine besondere Gruppe der biologischen Wissenschaften. Die letzteren zerfallen in zwei Hauptgruppen, von denen die eine alle praktischen Fächer, also die eigentliche Medizin, umfaßt, die andere die reinen biologischen Disciplinen enthält. Diese teilen sich wieder in descriptive und in exacte Wissenschaften. Zu den ersteren gehören die Anatomie und alle ihre Abzweigungen, zu den letzteren die Physiologie, Pharmakologie und die pathologische Physiologie.

Die Tierphysiologie hat es mit dem Leben unter gewöhnlichen, daher normalen Verhältnissen, die pathologische Physiologie mit solchen Lebenserscheinungen zu tun, die unter außergewöhnlichen oder abnormen Bedingungen der verschiedensten Art, nach der heutigen Lehre insbesondere unter dem Einfluß von Mikroorganismen, auftreten. Die Pharmakologie vermittelt die Kenntniß von der Gestaltung und dem Ablauf der Lebensvorgänge unter dem Einfluß der Gifte, gleichgültig woher diese stammen. Es handelt sich bei dieser Einteilung, wie bei der verwandter Wissenszweige überhaupt, im Grunde nur um eine Arbeitsteilung. Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schließlich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfließen.

2. Die Natur der pharmakologischen Wirkungen.

Die Veränderungen, welche die lebenden Organelemente unter dem Einfluß der pharmakologischen Agentien erleiden, sind chemischer Natur und bestehen oft nur darin, daß die

Bestandteile des Körpers die gleichen Umwandlungen, Spaltungen und Umsetzungen erfahren, denen sie unter ähnlichen Bedingungen bei der Einwirkung desselben Agens nach ihrem Absterben unterworfen sind. Die concentrirte Schwefelsäure wirkt nicht anders auf die Bestandteile lebender Organe ein als auf die toter. In beiden Fällen hat man es mit der gleichen Zerstörung zu tun, nur kommen bei einem lebenden Individuum vor allen Dingen die Folgen für den Gesamtorganismus in Betracht.

Diesen zerstörenden Wirkungen stehen solche gegenüber, in denen sich die Natur der chemischen Veränderung, namentlich an den Nerven und Muskeln, nicht näher feststellen läßt. Zuweilen gelingt es allerdings, das Vorhandensein von Abweichungen in der Beschaffenheit derartiger Gebilde wenigstens im allgemeinen nachzuweisen, z. B. in Form von Gerinnungen des Muskelfaser- und Zelleninhalts. Meist ist auch das nicht möglich, und die vergiftete Zelle bleibt scheinbar unverändert. Daß eine Veränderung dennoch eingetreten ist, schließen wir aus den Abweichungen in der Funktionsfähigkeit der betroffenen Gebilde.

Die Integrität der chemischen Zusammensetzung der Organe ist die notwendige Bedingung für die normale Beschaffenheit ihrer Funktion. Jede Störung der letzteren läßt daher auf chemische Veränderungen jener schließen.

Man darf aber den Begriff „chemisch“ in diesem Falle nicht zu eng fassen und nicht bloß die gewöhnlichen chemischen Reactionen dahin rechnen, sondern hat vor allen Dingen auch solche Vorgänge zu berücksichtigen, welche in das Gebiet der physikalischen Chemie fallen. Eine Nerven- oder Muskelzelle enthält Eiweißstoffe, Lecithin, Salze, Wasser und andere chemische Verbindungen. Sie selbst kann als eine physikalisch-chemische Verbindung angesehen werden, in welcher zusammenhängende Molecülgruppen, durch Lösungsmittel voneinander getrennte Molecüle und ihre Dissociationsprodukte sich in einem physikalisch-chemischen Gleichgewichtszustand befinden, welcher die Grundbedingung für die Lebensfähigkeit solcher Gebilde ist.

Die eigentlichen oder aktiven Lebensvorgänge, z. B. Nerven- und Muskeltätigkeit, Entwicklung und Wachstum, sind aber an das Protoplasmaeiweiß gebunden, von dem wir nur wissen, daß es ungemein leicht veränderlich und deshalb der Untersuchung im lebenden Zustande bisher unzugänglich geblieben ist.

Diese normale, unübersehbar verwickelte physikalisch-chemische Constitution der Elementarorgane kann schon durch

geringfügige Eingriffe erhebliche Störungen erleiden, von denen dann die Abweichungen der Tätigkeitsäußerungen abhängig sind.

Diese Anschauung wird durch die Beobachtung gestützt, daß derartige Elementargebilde durch einen geringen Wasserverlust infolge Verdunstung bei gelinder Temperatur oder durch Quellung und Entziehung von Salzen bei der Behandlung mit reinem Wasser nicht nur in ihrer Funktion beeinträchtigt, sondern sogar leicht zum Absterben gebracht werden.

Das destillierte Wasser wirkt als Getränk bloß deshalb nicht giftig, weil es sofort nach seiner Resorption durch Mischung mit den im Blute und den Gewebsflüssigkeiten vorhandenen gelösten Stoffen in eine unschädliche Form übergeführt wird.

Es kann die normale Constitution der Elementarorgane auch dadurch eine Störung erleiden, daß besondere, dem Organismus fremdartige Substanzen von außen her durch Resorption in das Innere jener Gebilde gelangen und den normalen molecularen Gleichgewichtszustand in Unordnung bringen, gleichsam wie ein Stein, welcher in das Getriebe einer complicierten Maschine gerät. Solche Vorgänge können wir freilich vorläufig und vielleicht auch in fernerer Zukunft weder graphisch uns vorführen, noch durch eine mathematische oder chemische Formel ausdrücken. Die in neuester Zeit in Aufnahme gekommene Betrachtungs- und Erklärungsweise physiologischer Lebensvorgänge hat sich auch der Frage bemächtigt, wie die Wirkungen der Gifte zustande kommen. Dabei werden die allereinfachsten physikalisch-chemischen Gesetze auf die Lebensvorgänge übertragen und diesem Verfahren dadurch ein Schein von Exactheit zu erteilen gesucht, daß mathematische Formeln zu Hilfe genommen werden.

Diese Art der pharmakologischen Wirkungen hängt von der Beschaffenheit der Molecüle oder der Dissociationsprodukte der giftigen Substanz ab. Wir wissen zwar nicht, warum das Strychninmolecül nach seiner Aufnahme in die Nervenzellen des Rückenmarks jene erhöhte Reflexerregbarkeit hervorbringt, die zum Tetanus führt, während zahlreiche andere, scheinbar ganz ähnliche Stoffe entweder gar nicht oder in entgegengesetzter Weise wirksam sind, wir gelangen aber durch die Vergleichung aller Gifte untereinander zu dem Schluß, daß weder die Größe eines Molecüls, d. h. die Anzahl der in ihm enthaltenen Atome, noch die Anwesenheit eines bestimmten Elementes für die Wirksamkeit maßgebend sind. Denn kleine Molecüle, wie die der Blausäure, können sehr giftig, sehr große unwirksam sein und umgekehrt. Auch ist kein Element in allen seinen Verbindungen ein Gift.

Wahrscheinlich ist für die „spezifische“ Giftigkeit eines Moleküls nicht seine chemische Constitution, sondern die von der stereochemischen Configuration abhängige Gestalt maßgebend. Da diese bei gleicher Constitution verschieden sein kann und da man sie meist nicht kennt, so hat man es seitens der Sachverständigen zunächst aufgegeben, sich mit den Fragen über den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung zu beschäftigen. Es wird schwerer sein, diesen Zusammenhang festzustellen, als den Grund zu erforschen, warum der eine Körper rotes, der andere grünes Licht zurückstrahlt.

Die Annahme einer derartigen molecularen Wirkung, namentlich der Nerven- und Muskelgifte, gewinnt auch eine Stütze durch die Tatsache, daß die Organelemente dabei nicht zerstört werden, sondern nach der Ausscheidung des Giftes wieder in der normalen Weise funktionieren. Wäre das nicht, so dürfte z. B. an das Chloroformieren nicht gedacht werden. Die der Pupillenerweiterung zugrunde liegende Atropinwirkung kann sogar wochen- und monatelang unterhalten werden, ohne daß die beteiligten Elementarorgane darunter dauernd zu leiden haben.

Stoffe, durch welche die Körperbestandteile zerstört werden, gelangen während des Lebens gar nicht in das Innere einer Nervenzelle, weil sie schon auf dem Wege dahin durch die Wechselwirkung mit jenen als wirksame Verbindungen zu existieren aufhören. Concentrierte Schwefelsäure, Chlor, Zinkchlorid und ähnliche Ätzmittel verändern als solche nur die nächste Umgebung der Applicationsstelle, während die Moleculargifte an dieser oft ganz unwirksam bleiben und erst nach ihrer Verbreitung im Blute und in den Geweben ihren Einfluß auf bestimmte Organe oder häufig nur auf eng begrenzte Gebiete des Nervensystems geltend machen.

Die durch moleculare Vorgänge bedingten Funktionsstörungen der einzelnen Organe bilden dann das Gesamtbild der Wirkung solcher Gifte. Bis vor nicht langer Zeit begnügte man sich damit, die dabei zutage tretenden Erscheinungen einfach zu beschreiben. Es kommt aber vor allen Dingen darauf an, die Organe und Organteile aufzusuchen, welche von der Wirkung betroffen sind, also die letztere zu localisieren und sie nach Qualität und Quantität zu charakterisieren. Dies ist eine wichtige, aber verhältnißmäßig leichte Aufgabe der experimentellen Pharmakologie. Weit schwieriger sind die Veränderungen zu erforschen, welche die chemische Zusammen-

setzung des Organismus, seine Ernährung und die Stoffwechselvorgänge erfahren. Die letzteren lassen sich im wesentlichen auf hydrolytische Spaltungen, Oxydationen und Synthesen zurückführen, welche unter der Einwirkung von ungeformten Fermenten oder Enzymen zustande kommen. Da alle diese Vorgänge ineinander greifen, so folgt daraus notwendig, daß sie zur Erhaltung des normalen Zustandes des Organismus hinsichtlich ihrer Intensität in einem bestimmten Verhältniß zueinander stehen müssen. Überwiegt z. B. die Spaltung im Vergleich zur Oxydation, so ist ein veränderter Stoffumsatz und ein veränderter Ernährungszustand die Folge davon. Das kann durch quantitative Veränderungen der einzelnen Enzyme oder durch eine verstärkte oder verminderte Widerstandsfähigkeit der Gewebsbestandteile gegen jene herbeigeführt werden. Zu den wichtigsten, bisher kaum in Angriff genommenen Aufgaben der Pharmakologie gehört die Erforschung des Verhaltens der Gewebsbestandteile gegen diese Enzyme und umgekehrt der letzteren gegen die ersteren, wenn diese oder jene unter dem Einfluß von pharmakologischen Agentien stehen.

3. Über das Verhältniß der Arzneimittellehre, Toxikologie und Genußmitteldiätetik zur Pharmakologie.

Von den allgemeiner bekannten pharmakologischen Agentien haben viele als Arzneimittel, Gifte und als Bestandteile von Genußmitteln eine praktische Bedeutung. Von einer gesonderten wissenschaftlichen Behandlung dieser lediglich durch die praktische Bedeutung von einander verschiedenen Kategorien von wirksamen Stoffen kann natürlich nicht die Rede sein.

Die Toxikologie fällt fast mit der Pharmakologie zusammen, denn alles in dieser Beziehung praktisch Wichtige folgt im wesentlichen unmittelbar aus den pharmakologischen Tatsachen, namentlich lassen sich die an Menschen beobachteten Vergiftungssymptome, wenn das Gift pharmakologisch genügend erforscht ist, in der Regel ohne weiteres auf die Wirkungen zurückführen, und die früher so beliebten, ausführlichen und dabei doch unklaren symptomatologischen Beschreibungen, die sog. „Vergiftungsbilder“, haben ihre Bedeutung verloren. Darin ist die Toxikologie der Nosologie weit überlegen, welche Wirkungen und Folgen oft nicht zu unterscheiden vermag, weil

die pathologischen Gifte einer pharmakologischen Untersuchung bisher noch so gut wie unzugänglich geblieben sind. Toxikologie und Pharmakologie haben im wesentlichen den gleichen Inhalt, da es wohl nur wenige pharmakologisch wirksame Substanzen gibt, die keinerlei toxikologische Bedeutung haben.

An Zahl beschränkt, aber ungemein verbreitet in der Anwendung sind die pharmakologischen Agentien, welche Bestandteile der alkoholischen Getränke, des Tees, Kaffees, der Chokolade sowie der Gewürze und des Tabaks bilden. Die Aufgabe der Pharmakologie diesen Genußmitteln gegenüber ergibt sich von selbst. Die nackte Erfahrung hat ihre Bedeutung nicht aufzuklären vermocht. Erst die Erforschung der pharmakologischen Wirkung der maßgebenden Bestandteile hat uns das Verständniß dafür eröffnet, und wird dieses auch mit Sicherheit immer mehr erweitern und nach Möglichkeit zu einem Abschluß bringen.

Auch das Verhältniß der Arzneimittellehre zur Pharmakologie ist ein selbstverständliches, wenn die erstere sich auf wissenschaftlicher Grundlage aufbaut. Die Lehre von der Anwendung der Arzneimittel in den einzelnen Krankheitsfällen auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist Gegenstand der speziellen Pathologie und Therapie. Die Pharmakologie ist ein Wegweiser für die Therapie. Welchen Weg aber diese einschlagen will, hat sie selber zu entscheiden. Statt dieses Verhältnisses herrscht hier noch vielfach eine altertümliche, durch keinerlei wissenschaftliche Schranken eingeengte Empirie. So erklärt sich die auf den ersten Blick paradoxe Erscheinung, wie sie auf keinem anderen Gebiete in gleicher Weise vorkommt, daß bei den Ärzten häufig die eigene persönliche „Erfahrung“ mehr gilt, als alles, was die Wissenschaft mühsam errungen hat. Oft sind die Grenzen zwischen dieser Arzneimittellehre und jener, auf welcher Kurpfuscher fußen, schwer zu unterscheiden. Die Fälle, in denen das Urteil über ein seit langer Zeit bekanntes und gebrauchtes Arzneimittel bloß mit der Redensart: „nach meinen Erfahrungen“ begründet wird, kommen hier nicht in Betracht. Wirkliche Erfahrungen, die auf diesem Gebiete einen so hohen Wert haben, werden von denen, die sie gemacht haben, sicherlich auch veröffentlicht und begründet werden.

Die Abhängigkeit der Arzneimittellehre von der Pharmakologie ergibt sich schon daraus, daß ihr Inhalt ein sehr veränderlicher ist. Viele Mittel verschwinden oft schon

nach kurzem Gebrauch wieder vom Schauplatz, andere treten an ihre Stelle, und auch sie trifft früher oder später vielleicht das gleiche Schicksal. In einzelnen Ländern sind Arzneimittel im Gebrauch, die man in anderen kaum dem Namen nach kennt. Ja im Grunde hat jeder Arzt seinen eigenen Arzneischatz. Daraus folgt, daß die Arzneimittellehre eine selbständige Disciplin nicht sein kann, demnach, soweit sie auf Wissenschaftlichkeit Anspruch macht, angewandte Pharmakologie sein muß.

Der gegenwärtige Zustand der Arzneimittellehre erklärt sich aus der Art ihrer Entstehung und aus den Quellen, aus denen sie geschöpft hat. Dieser traditionellen Arzneimittellehre steht die rationelle gegenüber.

4. Die Quellen der Arzneimittellehre.

Die Quellen, aus welchen die Arzneimittellehre im Laufe der Zeiten geschöpft hat, flossen oft genug recht trübe.

Auf der allerniedersten Stufe menschlicher Entwicklung mochte die Anwendung heilsamer Kräuter eine ganz unbewußte, instinctive sein, in ähnlicher Weise, wie man es in einzelnen Fällen an Tieren zu beobachten Gelegenheit hat.

So sieht man Hunde häufig Grashalme verschlingen. Die letzteren bewirken infolge der Reizung des Rachens und Gaumens Würgen und Erbrechen, wodurch aus dem Magen Schleim entfernt wird, der den Tieren unangenehme Empfindungen verursacht und sie zum Verschlingen der Grashalme veranlaßt hatte.

In historischer Zeit geschieht die Auswahl der Heilmittel nicht mehr instinctiv, sondern mit mehr oder weniger Überlegung nach bestimmten Grundsätzen. Aber diese letzteren sind wiederum sehr verschieden.

Sehr einfach waren die Anfänge der wirklichen Beobachtung und Erfahrung. Wenn man kranke Tiere nach dem Genusse eines Krautes genesen sah, so schrieb man diesem heilsame Kräfte zu und wandte es auch bei Menschen an, und zwar zunächst bei allen Krankheiten ohne Ausnahme: dann nur in solchen Fällen, in denen man eine Ähnlichkeit mit den an Tieren geheilten Krankheiten annehmen zu können glaubte. Auf diese Weise werden, wie es nicht selten noch heute der Fall ist, Hirten die Heilkundigen.

Wo der Mensch die Auswahl der heilsamen Agentien nicht selbst zu treffen verstand, da mußte die unfehlbare Gottheit dies

übernehmen und entweder durch Zeichen und Träume oder durch den Mund ihrer Priester offenbaren. Infolgedessen werden die letzteren zugleich Ärzte.

Die Beteiligung einer höheren Macht bei der Heilung der Krankheiten macht es dann weiter erklärlich, daß bald nicht allein materielle, von den Göttern bloß angeratene Mittel in Anwendung kommen, um durch materielle Kräfte die Macht der Krankheit zu überwinden, sondern daß man die Götter auffordert, selbst den Kampf gegen die Krankheit, die man als ein selbständiges Wesen zu betrachten anfang, zu übernehmen oder doch wenigstens den Heilkräften der Arzneimittel zu Hilfe zu kommen und sie zu verstärken.

Sei es nun, um die heilsamen und gelegentlich auch wohl die totbringenden Kräfte der Naturkörper, namentlich der Pflanzen, zu erkennen oder mit Hilfe der Götter zu verstärken und richtig zu leiten, oder sei es, um die letzteren oder auch wohl gewisse Dämonen direkt zur Vernichtung der Krankheit aufzurufen, wandte man wiederum verschiedene Mittel an, die aber symbolischer Natur sind.

So verband sich die Heilkunde, insbesondere die Arzneimittellehre, schon in den frühesten Zeiten mit der Wahrsagerei, Zauberei und Mystik und behält bei einem Teile der Menschheit noch heute diesen Zusammenhang. Denn wie bei vielen Naturvölkern Zauberei und Heilkunst regelrecht Hand in Hand gehen, so verschmäh't es unter den Kulturvölkern der ungebildete Mann aller Länder und man könnte fast sagen aller Stände nicht, zu mystischen, häufig unter religiöser Form ausgeführten Handlungen, wie Besprechungen, Handauflegen u. dergl., seine Zuflucht zu nehmen, um natürliche oder übernatürliche Kräfte zur Heilung seines Leidens zu entfesseln.

Im Laufe der Zeit lernte man auch eigentliche Wirkungen der Arzneien kennen und ihre Bedeutung als heilsames Moment begreifen. Dahin gehören z. B. die durch Abführmittel hervorgerufenen Darmentleerungen. Derartig waren die ersten wissenschaftlichen Erfahrungen, die lange Zeit hindurch auch die einzigen geblieben sind.

Als das menschliche Denken soweit erstarkt war, daß es, mit einer festgeschulten Logik ausgerüstet, sich vermaß, in die tiefsten Geheimnisse der Natur und in den Ursprung aller Dinge einzudringen, ohne die Beobachtung für nötig zu halten, weil das Gedachte für Tatsächliches genommen wurde, und als ein anderes Wissen als dieses philosophische noch nicht

existierte, da ging auch die Medicin und der Hauptteil derselben, die Arzneimittellehre, aus den Händen der Priester in die der Philosophen über.

In den Schulen von Rhodos, Knidos und Kos trat zuerst der rein ärztliche Charakter des medicinischen Wissens hervor, bis aus der letztgenannten Schule der größte Arzt des Altertums und vielleicht aller Zeiten, der rationellste aller Empiriker, Hippokrates, wenigstens indirekt auch für die Arzneimittellehre eine rein naturalistische Betrachtungsweise schuf. Aber leicht war dieser Standpunkt nicht zu erobern. Denn von jener Zeit datiert zugleich der jahrhundertelang dauernde Kampf zwischen Wissen und Glauben, zwischen Erfahrung und Speculation, der selbst in unserer Zeit nicht völlig zum Austrag gekommen ist.

Überblicken wir die lange Reihe der Jahrhunderte, so entrollt sich vor uns ein trostloses Bild. Wir sehen, wie die Suche nach den sogenannten Specifica für die einzelnen Krankheiten beginnt, und wie die Empfehlung seitens eines Heilkünstlers genügt, um einer Arznei den größten Kredit zu verschaffen.

Wir finden, daß es schon als ein großes Verdienst anzuerkennen ist, wenn man sich in der Zeit der Verflachung und Versumpfung der Wissenschaften auf die Reproduktion der galenischen Lehren und die Anwendung der galenischen Arzneipräparate beschränkt, gegenüber dem Bestreben, in methodischer Weise durch die Kabbalah und den Stein der Weisen die geheimen Kräfte der Natur auch zur Heilung von Krankheiten aufzudecken. Wir sehen dann, wie um die Zeit des Aufblühens der Künste und Wissenschaften Paracelsus sich bei der Erkenntniß der Arzneiwirkungen durch Zeichen und Träume leiten läßt oder es wenigstens zu tun empfiehlt und durch Wiederbelebung des arabischen Dynamismus den Grund zur späteren Entstehung der Homöopathie legt.

Diesen Erscheinungen ist wenig Erfreuliches gegenüberzustellen. Die Einführung zahlreicher neuer Arzneimittel aus dem fernen Osten Asiens durch die Araber, sowie die Verpflanzung der bei den Eingeborenen Amerikas gebräuchlichen Mittel nach Europa sind als die größten Errungenschaften dieser langen Zeitperiode zu betrachten.

Es muß daher als ein großer Fortschritt angesehen werden, als in der zweiten Hälfte des achtzehnten Jahrhunderts namentlich englische Ärzte an die Stelle phantastischer Speculationen,

die in Deutschland auf dem Boden der Naturphilosophie weiter wucherten, die methodische Beobachtung am Krankenbett setzten. Diese Richtung hat sich jetzt überall den Boden erobert. Indessen sind auch hier Abwege nicht vermieden worden; namentlich wird zuweilen die subjective Überzeugung mit der objectiven Erfahrung verwechselt. Oft genug beherrscht die „eigene Erfahrung“ allzu ausschließlich das therapeutische Handeln des Arztes. Auch der Pharmakologie haften noch heute mancherlei Schlacken aus jenen Zeiten an, wie z. B. die Bezeichnungen „wirksames Princip“, „Pharmakodynamik“ und ähnliches.

Aus allen im Vorstehenden berührten Quellen hat die Arzneimittellehre geschöpft und läßt noch gegenwärtig deutlich genug den Stempel dieses Ursprungs erkennen; auch die Spuren der galenischen Herrschaft sind nichts weniger als verwischt.

5. Die Auswahl der Arzneimittel nach rationellen Grundsätzen.

Die Vorgänge im Organismus, die man im populären Sinne als Krankheit bezeichnet, weisen bestimmte Erscheinungen und einen gewissen Verlauf und Ausgang auf, welche von äußeren Bedingungen abhängig sind. Da wir die letzteren innerhalb gewisser Grenzen zu verändern imstande sind, so ist die Möglichkeit gegeben, willkürlich einen Einfluß auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit auszuüben. Ob der Einfluß eines künstlichen Eingriffs ein günstiger ist, muß die Erfahrung lehren. Die letztere kann aber nur dann gemacht werden, wenn es genau bekannt ist, wie der Verlauf und der Ausgang der Krankheit sich ohne einen derartigen Eingriff gestalten. Diese Voraussetzung trifft aber nur in seltenen Fällen zu. Denn, ob eine Krankheit, die mit Genesung enden kann, aber nicht mit derselben enden muß, diesen oder jenen Verlauf nehmen wird, läßt sich sehr selten mit Sicherheit, sondern meist nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit voraussehen. Daher wird man auch über den Erfolg eines bestimmten Eingriffs, z. B. über die Wirkung eines Arzneimittels, häufig genug mehr oder weniger im Unklaren bleiben.

Die Erfahrung wird auf diesem Gebiete in der Regel in der Weise gewonnen, daß der Beobachter sich auf Grund vorhandener Angaben oder eigener Anschauung zunächst eine

Vorstellung von dem weiteren Verlauf des Krankheitsfalles bildet und darnach die ihm zweckmäßig erscheinende Behandlungsweise einleitet. Durch Vergleichung des nach der letzteren eingetretenen Verlaufs mit dem ursprünglich gedachten wird sodann der Erfolg der angewandten Mittel abgeschätzt. Da aber jene Voraussetzung über den Verlauf der Krankheit keineswegs eine zutreffende zu sein braucht, so ist es verständlich, daß es mehr oder weniger von der subjectiven Auffassung abhängt, welchen Erfolg der Beobachter dem angewandten Mittel zuschreiben und in welchem Umfange er die eingetretene Heilung von der Behandlung abhängig machen will. Daher sind die durch diese Schätzungsmethode gewonnenen subjectiven Erfahrungen sehr unsicher, gegen die der eine mit kritischen Bemühungen zu Felde zieht, während ein anderer darauf fußt und mit Stolz von seiner positiven Richtung spricht.

Solche durch Schätzung gewonnenen Sätze können sich allerdings im Laufe der Zeiten derartig vervielfältigen und nach derselben Seite summieren, daß sie zuweilen den Wert von Tatsachen erlangen. Indes ist auch in diesen Fällen eine Täuschung nicht ausgeschlossen, wie es sich gegenwärtig für die so allgemein und so lange gerühmten Erfolge der Behandlung der Blutarmut mit den gewöhnlichen Eisenmitteln ergeben hat.

Eine größere Sicherheit wird von der statistischen Methode erwartet.

Wenn wir wissen, wie sich eine Krankheit im Durchschnitt einer größeren Reihe von Fällen gestaltet, und dieser Reihe eine andere, nicht weniger große gegenüberstellen, in der alle einzelnen Fälle der gleichen Behandlungsweise unterworfen waren, so wird sich der durchschnittliche Einfluß der letzteren mit einer Sicherheit beurteilen lassen, die im allgemeinen mit der Zahl der beobachteten Fälle wächst.

Jedoch stehen der Ausführung dieser Methode fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Es müssen nicht nur die Krankheitsfälle in beiden Reihen möglichst gleichartige sein, sondern es darf auch der Eingriff, z. B. das angewandte Arzneimittel, dessen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit geprüft werden soll, nach Charakter und Stärke keinen zu großen Schwankungen unterliegen, namentlich auch nicht mit anderen veränderlichen Eingriffen zugleich zur Anwendung kommen. Aber selbst wenn es gelingt, diese Schwierigkeiten zu überwinden und zu möglichst sicheren Resultaten zu gelangen, so können diese doch immer nur eine ganz allgemeine Bedeutung beanspruchen und dürfen nicht auf den einzelnen Fall übertragen werden, weil dieser seinen eigenen im voraus nicht zu bestimmenden Verlauf und Ausgang hat.

Diese rein empirischen Methoden gewähren uns keinen Einblick in die Vorgänge, die sich bei der Behandlung einer Krankheit mit Arzneimitteln abspielen. Die rationelle Methode geht darauf aus, den durch die Krankheit bewirkten Veränderungen in den einzelnen Organen andere, künstlich herbeigeführte entgegenzusetzen, die entweder den Ablauf der ersteren im günstigen Sinne beeinflussen oder die für den Gesamtorganismus schädlichen und für das Individuum lästigen Erscheinungen beseitigen.

Die funktionellen krankhaften Veränderungen der Organe können nur quantitativer Natur sein. Die Gefahren für den Gesamtorganismus werden dadurch bedingt, daß die Funktion das eine Mal im Übermaß, das andre Mal mit zu geringer Intensität auftritt. Die Aufgabe der rationellen Therapie besteht bei solchen Zuständen darin, die gesteigerte Tätigkeit herabzusetzen und die verminderte anzuregen. Falls die Funktion der erkrankten Organe in Absonderungs- oder Ernährungsvorgängen besteht, deren Abnormitäten das Wesen der Krankheit bedingen, so kann die letztere in der Weise bekämpft werden, daß man jene Vorgänge, also wiederum die Funktion, zu verstärken oder zu mäßigen sucht. Ist ein derartiges Eingreifen nicht möglich, so muß man sich damit begnügen, die Folgen der Funktionsstörungen möglichst unschädlich zu machen.

Wenn man in dieser Weise eine Krankheit mit Arzneimitteln behandeln will, so setzt das zunächst eine genaue Kenntniß ihres Wesens voraus. Es muß der Sitz der pathologischen Veränderungen und ihr Einfluß auf die verschiedenen Organgebiete bekannt sein und die Abhängigkeit der einzelnen Krankheitserscheinungen untereinander und von der pathologischen Läsion klar zutage treten. Endlich ist für die Behandlungsweise eine eingehende Bekanntschaft nicht nur mit den Wirkungen der gebräuchlichen Arzneimittel, sondern auch mit denen der pharmakologischen Agentien im allgemeinen erforderlich.

Der Pharmakologe erforscht diese Wirkungen auf dem einzig möglichen Wege, durch das Experiment. Der klinische Praktiker kann sie in geeigneter Weise für seine Zwecke verwenden. Da es aber nicht nur auf die Wirkung, sondern auch auf ihren geeigneten Grad, die nötige Dauer und Wieder-

holung und zuweilen auf eine zweckmäßige Combination verschiedener Wirkungen ankommt, die oft gegeneinander ebenfalls abgestuft sein müssen, so tritt diesen Verhältnissen gegenüber die praktische Erfahrung und Übung als ärztliche Kunst in ihr volles Recht. Wissenschaft und Praxis gehen dabei Hand in Hand. Von einem Gegensatz beider kann nur dann die Rede sein, wenn die letztere auf der niedersten Stufe der Empirie stehen bleibt, von der oben die Rede war.

6. Die Einteilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel.

Die zahllosen Substanzen, mit denen es die Pharmakologie schon gegenwärtig zu tun hat, noch mehr aber in Zukunft zu tun haben wird, erfordern eine systematische Einteilung, durch welche eine leichte Übersicht gewonnen und ein planmäßiges Handeln beim Erforschen ihrer Wirkungen ermöglicht wird.

Die Einteilung nach rein chemischen Grundsätzen ist zu verwerfen, weil dabei häufig nur solche chemische Eigenschaften in den Vordergrund gestellt werden, die entweder unter vielen vorhandenen willkürlich herausgegriffen sind oder in gar keinem Zusammenhang mit der pharmakologischen Natur der Substanzen stehen. Ein chemisches System ist nicht zugleich ein pharmakologisches.

Die Einteilung nach der Wirkung der Substanzen auf einzelne wichtige Organe berücksichtigt ebenfalls nur in einseitiger Weise besondere, auffällige Merkmale. Selten wirkt ein Gift bloß auf ein Organ, meist werden mehrere zugleich ergriffen. Die Bezeichnung Gehirn-, Rückenmarks-, Herzgifte deutet weder auf die Natur der Wirkung hin, noch umfaßt sie das Verhalten der betreffenden Stoffe gegen die übrigen Organe.

Man muß daher bei der Aufstellung eines pharmakologischen Systems in derselben Weise verfahren, wie der Botaniker bei der Bildung der natürlichen Pflanzenfamilien, und dementsprechend alle Merkmale der wirksamen Agentien berücksichtigen, die in pharmakologischer Hinsicht von Wichtigkeit sind. Die Stoffe, deren Eigenschaften und Wirkungen am meisten miteinander übereinstimmen, werden nach dem Vorgange Buchheims zu pharmakologischen Gruppen vereinigt

und jede derselben nach einer der bekanntesten unter den zugehörigen Substanzen benannt.

Das „Lehrbuch der Arzneimittellehre“, in welchem Buchheim die neue Klassifizierung nach „Gruppen“ auf rein pharmakologischer Grundlage zum ersten Male durchführte, erschien im Jahre 1856 und war dazu bestimmt, „zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragen anzuregen“.

In dieser Weise gelangte Buchheim zu einem natürlichen System, welches vor allen Dingen der Anforderung entspricht, daß es mit fortschreitender Entwicklung der pharmakologischen Erkenntnis auf gleichbleibender Grundlage immer mehr vervollkommenet werden kann. Die einzelnen Gruppen lassen sich dabei allmählich schärfer gegeneinander abgrenzen, neu gebildete den alten anreihen und alle, wenn nötig, umgestalten, ohne daß das System selbst aufgegeben und durch ein anderes ersetzt zu werden braucht, wie es bei einem künstlichen unvermeidlich ist. Untersuchungen, die ohne Berücksichtigung einer solchen Systematik ausgeführt sind, haben schon gegenwärtig kaum noch einen Wert.

Die Unvollkommenheiten des Buchheimschen Systems hängen nur davon ab, daß von manchen Drogen und Rohstoffen nicht einmal die wirksamen Bestandteile, geschweige denn die Wirkungen der letzteren und ihr Verhalten im Organismus bekannt sind. Nicht selten sind die betreffenden Untersuchungen mit so geringer Sachkenntnis ausgeführt, daß sie keinen Schluß über die pharmakologische Natur der untersuchten Substanzen und über ihre Stellung im System zulassen. Jede exotische Pflanze, die in ihrer Heimat bei den Naturvölkern als Arznei im Gebrauch ist, wird auch auf den europäischen Markt gebracht und zu Versuchen insbesondere an kranken Menschen verwendet. Auch mit diesem Material ist in wissenschaftlicher Hinsicht nicht viel anzufangen.

Was die Klassifizierung und die Reihenfolge der Gruppen betrifft, so kann man dabei von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehen. Aus didaktischen Gründen ist es vorteilhaft, solche Gruppen voranzustellen, welche Substanzen von möglichst einheitlicher Wirkung umfassen, und dann andere folgen zu lassen, in denen verschiedene Wirkungstypen kombiniert sind, z. B. die Gruppe des Coffeins nach der des Strychnins, weil die einheitliche typische Wirkung, die das letztere hervorbringt, mit einer eigenartigen Muskelveränderung kombiniert auch beim Coffein vorkommt und deshalb bei diesem nicht näher betrachtet zu werden braucht.

Allein wichtiger als diese didaktischen Zwecke sind die Rücksichten auf die chemische Zusammensetzung und Consti-

tution der pharmakologischen Agentien. Bei den unorganischen Verbindungen ergeben sich diese Rücksichten in den meisten Fällen von selbst. Von den in den Pflanzen enthaltenen giftigen organischen Bestandteilen ist die Constitution meist unbekannt und kann deshalb wenig in Betracht kommen. Je mehr aber neben diesen die künstlich dargestellten Kohlenstoffverbindungen eine pharmakologische Bedeutung erlangen, desto weniger darf ihre chemische Constitution bei der Gruppierung und Klassifizierung vernachlässigt werden.

Daher sind im Nachstehenden die Gruppen soweit tunlich nach den chemischen Reihen geordnet. Eine consequente Durchführung dieser Ordnung ist vorläufig allerdings nicht möglich, namentlich nicht, wenn Drogen und zusammengesetzte Arzneimittel berücksichtigt werden sollen. Man muß sich damit begnügen, in solchen Fällen die Arzneistoffe tunlichst mit Zugrundelegung der pharmakologischen Gruppierung nach den Wirkungen zusammenzustellen, die bei der Heilung von Krankheiten ausschließlich oder hauptsächlich in Betracht kommen. Es ist daher statthaft von Abführmitteln zu reden, man darf aber die zu verschiedenen Gruppen gehörenden, z. B. das Glaubersalz und die Senna, nicht zusammenwerfen, denn die Gruppeneigentümlichkeiten bedingen häufig auch eine besondere Indication für die Anwendung.

I. Die Nerven- und Muskelgifte.

Viele Stoffe verursachen nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe funktionelle Störungen in verschiedenen Gebieten des Nervensystems und der Muskeln.

Gleichzeitige Wirkungen an den Applicationsstellen sind zwar nicht ausgeschlossen, treten aber jenen gegenüber mehr oder weniger in den Hintergrund. Der Alkohol z. B. erzeugt im concentrirten Zustande eine entzündliche Reizung, die bei seiner Verdünnung mit Wasser entsprechend dem Grade der letzteren abgeschwächt wird, während die Wirkung auf das Nervensystem unabhängig von der Concentration und dem Verhalten an den Applicationsstellen stets in der gleichen Weise sich geltend macht, falls genügende Mengen resorbiert werden.

Die Veränderungen der Nervenfunctionen können nur quantitativer Natur sein. Die Gifte verursachen daher entweder eine Verminderung oder eine Steigerung der normalen Erregbarkeit, oder eine direkte Erregung gewisser Teile des Nervensystems. Die Abnahme oder Vernichtung der Erregbarkeit und die dadurch bedingte Abschwächung oder Unterdrückung

der Funktionen der betroffenen Nerven- und Muskelgebiete bezeichnet man als Lähmung. Doch versteht man darunter auch die Bewegungslosigkeit ganzer Organe, z. B. des Herzens und der Gliedmaßen, sowie des gesamten Individuums.

Die Erhöhung der Funktion kann zweierlei Ursachen haben. Entweder ist die Erregbarkeit gewachsen bei gleichbleibender Stärke der Reize, oder die letzteren haben zugenommen, während die erstere auf der früheren Stufe verharret. In beiden Fällen, die sich combinieren können, ist der Effect derselbe, es tritt eine stärkere Erregung und eine grössere Funktionsleistung ein. In praxi hat man es oft nur mit der letzteren zu tun, ohne ihre Ursache auf den einen oder den anderen der beiden Vorgänge zurückführen zu können.

Unter den Nervelementen werden nur die centralen und peripheren Endapparate von den Giftwirkungen betroffen. Die leitenden Fasern dagegen bleiben, sehr seltene Fälle ausgenommen, bis zum Tode des Gesamtorganismus intact; es ist kaum ein Fall einer Giftwirkung mit Sicherheit bekannt, in welchem die Fortleitung der Erregung in den markhaltigen Nervenfasern während des Lebens unterbrochen wird. Diese sind im allgemeinen sehr widerstandsfähig. Während einer $1\frac{1}{2}$ —4 Stunden dauernden elektrischen Reizung des Nervus ischiadicus an einer curarisierten Katze blieben die motorischen Fasern erregbar, so daß die Muskeln nach dem Aufhören der Lähmung der Nervenendigungen sogleich zu zucken anfangen (Bowditch ¹⁾).

Wenn von der Wirkung der Gifte auf bestimmte Centren im Gehirn und in anderen Teilen des Nervensystems die Rede ist, so sind darunter nur die Funktionscentren ohne Rücksicht auf ihre anatomische Lage und Anordnung zu verstehen. Es gibt sicher z. B. Centra der Empfindung, wenn sie auch nicht herdweise bestimmte Regionen der Großhirnrinde einnehmen.

Nicht so einfach sind die Veränderungen, welche die Muskeln unter dem Einfluß der Gifte erfahren, denn bei ihnen kommen außer der Erregbarkeit auch die Arbeitsleistung und die Elasticitätszustände in Betracht. Die Verhältnisse aber lassen sich nicht in einer auf die Muskeln des lebenden Gesamtorganismus übertragbaren Weise untersuchen, weil es zwar eine Physiologie tetanischer Zuckungen, aber

1) Journ. of Physiol. 6. 133. 1885; Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1890. 505.

keine eigentliche Muskelphysiologie gibt. Denn wir sind nicht imstande, die Muskeln durch unsere künstlichen Reize beliebig langsam oder schnell, nur um wenig oder vollständig zur Contraction zu bringen und in diesem Zustande bis zur Ermüdung zu erhalten oder die Wiederausdehnung willkürlich zu bewerkstelligen, wie es der Willensreiz tut. Nur die Funktionen des Herzmuskels sind, unabhängig von künstlichen Reizen, solchen Untersuchungen zugänglich.

Gewisse Stoffe, namentlich Benzol- und Chinolinderivate, vermindern, häufig nach vorausgehender Erhöhung, mit mehr oder weniger großer Energie den Stoffwechsel der Gewebsbestandteile, ohne daß ein derartiger Einfluß auf solche vegetativen Vorgänge ausschliesslich von einer Wirkung dieser Substanzen auf die Circulation oder das Nervensystem abgeleitet werden könnte. Über das Zustandekommen dieses Einflusses vergl. oben S. 6. Es ist die gleiche Wirkung, welche in höheren Graden einfache Protoplasmagebilde, z. B. niedere Organismen, zum Absterben bringt und deshalb zur Desinfection verwandt wird. Solche Stoffwechselgifte sind zugleich auch Nervengifte; man kann sie daher bei der Klassificierung von diesen nicht trennen.

A. Nerven- und Muskelgifte der Fettreihe.

1. Gruppe des Chloroforms und Alkohols.

Diese Gruppe kann auch ganz allgemein als Gruppe der narkotisch wirkenden Verbindungen der aliphatischen oder Fettreihe bezeichnet werden. Unter **narkotischer Wirkung** hat man in diesem Falle eine Verminderung der Funktionen des Großhirns zu verstehen.

Es gehören hierher zahllose Verbindungen der Fettreihe. Die Molecüle derselben wirken zwar als solche, im unveränderten Zustande, aber ihre charakteristische Wirkung hängt von einfach oder mehrfach in ihnen enthaltenen Kohlenwasserstoffen oder deren Halogenderivaten ab. Ersetzt man diese z. B. durch einen Kohlenwasserstoff der aromatischen Reihe, so hat die neue Verbindung nicht mehr die narkotische Wirkung.

Die gasförmigen und flüssigen Kohlenwasserstoffe, die einsäurigen Alkohole und ihre Äther, die neutralen Ester,

die Ketone und Aldehyde und endlich die Halogenderivate aller dieser Verbindungen haben den gleichen Grundcharakter der Wirkung.

Ob auch der einfachste Kohlenwasserstoff der Fettreihe, das Grubengas oder Methan, CH_4 , wirksam ist, läßt sich auf Grund der bisherigen Angaben nicht mit Sicherheit entscheiden. In den Versuchen von Richardson (1871) zeigten sich die ersten Symptome bei einem Methan-gehalt der eingeatmeten Luft von 35%, während L. Hermann¹⁾ angibt, daß ein Gemenge von 4 Vol. Grubengas und 1 Vol. Sauerstoff beliebig lange ohne Schaden eingeatmet werden konnte.

Das Acetylen verursacht direkt Narkose, ohne einen Einfluß auf das Blut auszuüben (Rosemann²⁾).

Die Chlorkohlenstoffe, Perchlormethan (CCl_4) und Perchloräthyl (C_2Cl_4), rufen neben der Narkose durch direkte Erregung der „Krampfcentren“ Convulsionen hervor. Das kristallinische Perchloräthan (C_2Cl_6) ist seiner Unlöslichkeit wegen unwirksam.³⁾

Die nichtpolymerisierten Aldehyde, auch das Furfurol oder Brenzschleimsäurealdehyd (Cohn, 1890), verursachen neben der Narkose starke locale Reizung. Dies tut auch der Allylalkohol und ruft, wie sich nach den Untersuchungen von Mießner (1891) schließen läßt, mehr Col-laps als Narkose und außerdem Convulsionen hervor.

Der Schwefelsäuredimethylester (Dimethylsulfat), $\text{CH}_3\text{O}-\text{SO}_2-\text{OCH}_3$, ist sehr giftig. Er verursacht heftige locale Ätzung, auch in den Lungen beim Einatmen der Dämpfe, nach der Resorption Convul-sionen und allgemeine Lähmung. Bei seiner Handhabung in der Industrie ist daher große Vorsicht geboten, wie tödlich verlaufene Vergiftungsfälle beweisen. Diese Wirkungen hängen nicht von einer Abspaltung von Schwefelsäure ab, sondern das ganze Molecül der Verbindung ist giftig.⁴⁾

Was die Abhängigkeit der **Wirksamkeit** der verschiedenen Klassen von Verbindungen dieser Reihe von ihrer Constitution be-trifft, so läßt sich darin noch keine feste Gesetzmäßigkeit erkennen. Bei der Beurteilung dieser Verhältnisse ist es zweckmäßig, eine absolute und relative Unwirksamkeit zu unterscheiden.

Als absolut unwirksam kann man die eigentlichen Fette und die Zuckerarten ansehen. Deutliche narkotische Wirkungen zeigen da-gegen in Form ihrer Natriumsalze die flüchtigen Säuren und ihre Aminoverbindungen, so namentlich die Buttersäure (Binz und

1) L. Hermann, Pflügers Arch. **5**. 565. 1872. Anmerk.

2) Rosemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 179. 1895.

3) Vergl. v. Ley, Beitr. z. pharmak. Kenntn. d. narkot. wirkenden Verbind. d. Fettreihe. Diss. Straßburg 1889; Heymans u. Debuck. Arch. de Pharmacodynamie. Vol. **1**. Fasc. 1. 1894.

4) Über Wirkungen und Toxikologie des Dimethylsulfats vergl. S. Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 113. 1901.

Mayer, 1886), das Glykokoll und Alanin (Gaglio, 1887), die gechlorten (Frese, 1889; Bodländer, 1885) und gebromten (Pohl, 1888) Essigsäuren, während die β -Oxybuttersäure unwirksam zu sein scheint (Sternberg, 1898¹). Als unwirksam können zunächst auch die Ammoniakbasen, z. B. das Trimethylamin, und die Säureamide gelten.

Wenn Baumann und Kast fanden, daß im Vergleich zum Sulfonal und anderen Sulfonen verschiedene von den letzteren, z. B. das Tetramethylsulfon, sowie die Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenwasserstoffe gebunden sind, wie das Äthylen-Diäthylsulfon, unwirksam sind, so ist dabei zu berücksichtigen, daß es Baumann und Kast nur darauf ankam, die Frage zu entscheiden, welche Sulfone so stark wirken, daß sie als Schlafmittel angewendet werden könnten. Also auch die in diesem Sinne als unwirksam bezeichneten Verbindungen brauchen nicht absolut unwirksam zu sein und sind es wohl auch sicher nicht²). Das Gleiche gilt von den Angaben von Fischer und v. Mering³) über die Unwirksamkeit von verschiedenen alkylierten Säuren und Säureamiden, sowie von einzelnen substituierten Harnstoffen, die für die praktische Anwendung sich als unwirksam erwiesen, während andere, wie insbesondere der, Veronal genannte, Diäthylmalonylharnstoff gut wirksam und praktisch brauchbar sind. Wir haben es also bei allen diesen als „unwirksam“ bezeichneten Verbindungen sicher nur mit einer relativen Unwirksamkeit zu tun.

Die Krämpfe dagegen, welche nach Einatmung von Petroleumdämpfen an Menschen beobachtet sind, hängen anscheinend von der Gegenwart von Kohlenwasserstoffen der aromatischen Reihe ab, wie sie im russischen Petroleum vorkommen, das stark krampferregend wirkt. Dies tut nach Lewin⁴) auch das kanadische, nicht aber das gewöhnliche amerikanische Petroleum (Ottolenghi, 1897).

Wenn in einem Äther oder Ester außer dem Kohlenwasserstoff der Fettreihe eine Atomgruppe vorkommt, die in irgendeiner Weise ein besonderes Verhalten im Organismus aufweist, so tritt dieses auch bei den betreffenden Äthern und Estern zutage, und es kann dabei die narkotische Wirkung mehr oder weniger in den Hintergrund gedrängt oder unterdrückt werden. Das Phenetol z. B. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—C}_6\text{H}_5$) gehört pharmakologisch nicht dieser Gruppe, sondern vollständig der aromatischen Reihe an. Unter den hier besonders in Betracht kommenden Verbindungen ist vor allem der Salpetrigsäure-Amylester, das sogenannte Amylnitrit, hervorzuheben, bei welchem die Wirkungen der salpetrigen

1) Vergl. auch Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**. 158. 1899.

2) Vergl. Hildebrandt, Pharmakolog. Studien in der Sulfonreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 90. 1905.

3) Fischer und v. Mering, Ueb. eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therap. d. Gegenw. 1903. 97.

4) Lewin, Virchows Arch. **112**. 35. 1888. Literatur über Petroleumvergiftungen.

Säure mit denen der Amylgruppe combinirt sind. Daher ist es zweckmäßig, diesen Ester einer besonderen Gruppe zuzuweisen.¹⁾

Alle oben genannten Verbindungen sind nur dann wirksam, wenn sie nach der Aufnahme in den Organismus von den Flüssigkeiten desselben gelöst oder in Dampfform absorbiert werden. Die Resorption erfolgt leicht, wenn die Substanzen in Wasser löslich oder bei gewöhnlicher Temperatur in erheblichem Maße flüchtig sind. Daher sind z. B. die flüchtigen Kohlenwasserstoffe des Petroleums sehr wirksam, während die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen und der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine sich vollkommen indifferent verhalten, obgleich das unter dem Namen Vaseline bekannte Gemenge beider von der Haut aus in reichlichen Mengen in den Organismus aufgenommen wird.²⁾

Die **localen Wirkungen** dieser Stoffe, die von denen auf das Centralnervensystem scharf zu unterscheiden sind, werden von sehr verschiedenartigen Eigenschaften bedingt.

Der concentrirte Alkohol entzieht den Geweben Wasser, bringt dadurch die Eiweißstoffe zum Gerinnen und verursacht heftige Reizung und Entzündung. Aber auch der verdünntere Alkohol wirkt reizend. Deshalb entstehen nach übermäßigem Genuß alkoholischer Getränke infolge der Reizung der Magenschleimhaut häufig acute und chronische Magenkatarrhe, besonders leicht bei Branntweinrinkern wegen der größeren Concentration des Alkohols in dem benutzten Getränk. Biertrinker dagegen bleiben in der Regel von solchen Leiden verschont, soweit der Alkoholgehalt des Bieres dabei in Betracht kommt, und erfreuen sich deshalb im Gegensatz zu jenen meist einer guten Ernährung.

Das Chloroform fällt namentlich die Globulinsubstanzen und bringt, wie es scheint, das Myosin zum Gerinnen, denn bei der Einspritzung in die Arterien einer Extremität erzeugt es Muskelstarre. Wenn das Tier lange genug lebt, so kann die Starre sich teilweise oder vollständig wieder lösen (Kußmaul, 1858).

1) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **20**. 203. 1885.

2) Über die Lipoid- oder Fetttheorien der Alkohol- und Chloroformnarkose vergl. Percy (1839); Bibra und Harleß (1847); L. Hermann (1866); Hans Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **42**. 109. 1899; Baum, *ibid.* **42**. 119; Rost, Fortschr. d. Medic. **17**. 541. 1899; Overton, Studien über die Narkose. Jena, 1901; Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **120**. 442. 1907.

Der Äther coaguliert Eieralbumin. Das Verhalten des Paraldehyds und der übrigen hierher gehörenden Stoffe ist noch unbekannt.

Die leicht flüchtigen Substanzen dringen rasch in die Gewebe ein und wirken infolgedessen, gleichsam als Fremdkörper in molecularer Form, mehr oder weniger stark reizend. Darauf beruht die Anwendung der ätherischen und spirituösen Flüssigkeiten als Waschungen und Einreibungen zur Erzielung einer mäßigen, aber nicht ganz oberflächlichen Hautreizung. Die flüchtigen Verbindungen mit höherem Moleculargewicht, z. B. Chloroform und Äthylenchlorid, bringen an der Haut eine kurz dauernde, aber intensive sensible Erregung hervor, auf welche eine Abstumpfung der Empfindlichkeit folgt, und finden deshalb in Form von Linimenten zu sogenannten „narkotischen“ Einreibungen als locale Anästhetica Anwendung. Nach subcutanen Injectionen von Äther an den Extremitäten hat man an letzteren circumscripte Lähmungen, z. B. Radialparalysen, beobachtet. Es handelt sich dabei um eine durch Ätzung verursachte Neuritis oder Degeneration und Nekrose der Nerven (Falkenheim, 1888). Rein sensible Lähmungen sind seltener als rein motorische (Samter, 1891).

Früher glaubte man, daß man durch das Chloroform die peripheren sensiblen Nerven direkt unempfindlich machen könne (Snow u. a.). Durch Verstäubung entsteht aber bloß eine Kälteanästhesie, zu deren Erzeugung gewöhnlich der Äther benutzt wird. Doch eignen sich für diesen Zweck besser solche leicht flüchtige Stoffe, welche ein geringeres Lösungsvermögen für Wasser haben als der Äther. Denn eine Condensation atmosphärischen Wasserdampfes, durch welche viel Wärme in Freiheit gesetzt und die Abkühlung verhindert wird, erfolgt in um so höherem Maße, je mehr die verstäubte Flüssigkeit Wasser aufzunehmen imstande ist. Deshalb ist in neuester Zeit an Stelle des Äthers zur Erzeugung einer solchen Kälteanästhesie namentlich bei Neuralgien und bei Einschnitten in entzündete Gewebe das bei 12,5° siedende Äthylchlorid in Anwendung gekommen. Auch das bei Temperaturen bis —23° gasförmige, im verflüssigten Zustande in metallenen, mit einem Ausströmungshahn versehenen Cylindern in den Handel gebrachte Methylchlorid hat man für diesen Zweck und selbst zur Heilung von neuralgischen und rheumatischen Schmerzen empfohlen. Bei der

Anwendung dieser Mittel ist darauf zu achten, daß kein Gefrieren der Gewebe eintritt.

Die heftig reizenden Wirkungen vieler Allyläther, z. B. des Senföls, sowie mancher Aldehyde (Acrolein), werden von besonderen molecularen Eigenschaften dieser Verbindungen bedingt.

Im Munde und an der Nasenschleimhaut kommen außer der sensiblen Nervenreizung auch die specifischen Geschmacks- und Geruchsempfindungen in Betracht.

Die Blume oder das Bouquet der Weine, das Arom der Obstarten und Früchte, der Wohlgeruch mancher der als „Parfüms“ bezeichneten Essenzen hängen von meist noch unbekannten Äthern und Estern der Fettreihe ab. Der gewöhnliche Äthyläther wird als Riechmittel gebraucht und soll belebend und erfrischend wirken. Einen großen populären Ruf genießt in dieser Richtung die unter dem Namen Hoffmanns Tropfen bekannte Mischung von Alkohol und Äther, die man in derselben Absicht auch innerlich gibt.

Auch das Verhalten und die Schicksale dieser Verbindungen im Organismus sind nach der Natur der einzelnen Substanzen sehr verschieden. Im ganzen ist aber nicht viel darüber bekannt.

Der Alkohol wird zum größten Teil, ohne Auftreten von Aldehyd als Zwischenprodukt (Masing¹⁾), zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, nur 5–10% werden unverändert mit dem Harn und durch die Lungen wieder ausgeschieden.²⁾ In die Milch scheint er nicht oder nur in sehr geringer Menge überzugehen (Klingemann³⁾). Seine Verteilung im Organismus nach der Resorption ist nach den Untersuchungen von Schulinus⁴⁾ im wesentlichen eine gleichmäßige. In der Regel enthält das Blut größere Mengen als die Organe, nur zuweilen tritt das umgekehrte Verhältniß ein.

Methylalkohol und Formaldehyd werden im Organismus zum Teil zu Ameisensäure oxydiert, und diese wird mit dem Harn ausgeschieden (Pohl⁵⁾).

1) Masing, De mutationibus spiritus vini in corpus ingesti. Diss. Dorpat 1854.

2) Bodländer, Pflüg. Arch. **32**. 398. 1883; Straßmann, ibid. **49**. 315. 1891; Benedicenti, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg. 1896. 255.

3) Klingemann, Virch. Arch. **126**. 72. 1891.

4) Schulinus, Arch. d. Heilk. **7**. 97. 1866.

5) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **31**. 281. 1893.

Schüttelt man Blut mit chloroformhaltiger Luft, so erfolgt eine Auflösung der roten Blutkörperchen (Böttcher, 1862). Ebenso verhält sich der Äther. Auch das Urethan sowie zahlreiche Alkohole und Ester haben nach den Untersuchungen von Fühner ¹⁾ diese blutkörperchenlösende Wirkung, die bei den Substanzen homologer Reihen mit dem Moleculargewicht steigt.

Eigentümlich ist das Verhalten des Chloroforms zum Blute außerhalb des Organismus, abgesehen von der blutkörperchenlösenden Wirkung. Es hemmt den Übertritt des Sauerstoffs vom Oxyhämoglobin auf leicht oxydierbare Substanzen (Bonwetsch ²⁾) und fällt den Blutfarbstoff bei etwas längerer Berührung aus seinen Lösungen in Form einer lockeren scharlachroten Masse, indem es mit ihm eine eigenartige Verbindung bildet. Wenn man durch einen Luftstrom das Chloroform entfernt, so geht der gefällte Blutfarbstoff wieder in Lösung. ³⁾ Im Blute chloroformierter Tiere findet sich das Chloroform nach Pohl ⁴⁾ vorwiegend in den roten Blutkörperchen. Doch läßt sich im lebenden Organismus weder eine Auflösung der letzteren noch die Bildung jener festen Verbindung nachweisen.

Das Chloroform verläßt seiner geringen Löslichkeit in Wasser und seiner Flüchtigkeit wegen den Organismus wahrscheinlich zum allergrößten Teil unverändert, und zwar mit der Expirationsluft.

Das Chloralhydrat wird im Blute nicht in Chloroform umgesetzt, sondern geht in geringer Menge unverändert in den Harn über (L. Hermann und Tomaszewicz ⁵⁾) und erfährt zum Teil eine Zersetzung unter Auftreten von Chloriden (Liebreich, 1869). Anscheinend der größte Teil findet sich im Harn als Trichloräthylglykuronsäure. ⁶⁾

Bei Vergiftungen mit Jodoform enthielt der Harn wenig an Alkali gebundenes Jod, dagegen reichliche Mengen orga-

1) Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**, 333. 1907.

2) Bonwetsch, Über den Einfluß verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Diss. Dorpat 1869.

3) Vergl. Arch. d. Heilk. **8**, 273. 1867.

4) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**, 239. 1891.

5) Tomaszewicz, Pflügers Arch. **9**, 35. 1874.

6) Külz, Pflügers Arch. **28**, 503. 1882; **33**, 221. 1884; v. Mering Ztschr. f. physiol. Chem. **6**, 480. 1882.

nischer jodhaltiger Verbindungen (Harnack und Gründler¹⁾), welche nach Versuchen an Tieren aus gepaarten Glykuronsäuren zu bestehen scheinen.

Das Urethan geht weder unverändert in den Harn über, noch lassen sich im letzteren besondere Derivate desselben nachweisen, so daß seine Umwandlung im Organismus in Harnstoff, wie es von vornherein erwartet werden durfte, unzweifelhaft erscheint (Baldi²⁾).

Über die Schicksale des Sulfonals im Organismus ist man noch im Unklaren. Ob im Harn Sulfosäuren auftreten, wie Smith¹⁾ vermutet, ist noch zweifelhaft. Es scheint, daß Umwandlungsprodukte des Sulfonals lange Zeit im Organismus zurückgehalten werden.

Der allgemeine Charakter der Wirkungen aller dieser Stoffe auf das Centralnervensystem besteht darin, daß von vornherein ohne vorausgehende Erregung nacheinander die Funktionsfähigkeit des Gehirns, Rückenmarks und der Medulla oblongata erst vermindert und allmählich ganz unterdrückt wird. Auch die Reflexerregbarkeit wird von vornherein herabgesetzt und zuletzt ganz aufgehoben. Durch diese Wirkung unterscheidet sich die Alkoholgruppe sehr wesentlich von der des Morphins, welches in größeren Gaben die Reflexerregbarkeit erhöht, in kleineren wenigstens nicht vermindert.

Die Reihenfolge, in der die einzelnen Funktionsgebiete jener Organe ergriffen werden, ist nicht für alle Stoffe die gleiche. Im allgemeinen wird zuerst die Empfindlichkeit gegen äußere Reize und Eindrücke, ausgenommen schmerzhaft Eingriffe, abgestumpft, dann geht die Herrschaft über die willkürlichen Bewegungen immer mehr verloren, und es geraten die geistigen Tätigkeiten durch das Prävalieren unregelter Vorstellungen in Unordnung, ein Zustand, der sich äußerlich häufig als psychische Aufregung und auch durch heftige Bewegungen kundgibt, jedoch mit einer direkten Erregung irgendwelcher Funktionen nichts zu tun hat. Darauf vermindert sich der allgemeine Muskeltonus, der Körper erschlafft, die Sinnesempfindungen schwinden und das Bewußtsein erlischt (Narkose),

1) Harnack, Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 7.

2) Baldi, Lo Sperimentale. Sept. 1887.

3) Ztschr. f. physiol. Chem. 17. 1. 1893.

wobei traumartige Vorstellungen noch einige Zeit fort dauern und sich zuweilen an Menschen, aber auch an Hunden durch laute Äußerungen kundgeben. Zuletzt hören auch diese Reste psychischer Tätigkeit auf, und die Reflexe verlieren sich vollständig.

Die Gefäße des Gesichts, der Haut und wahrscheinlich auch der Gehirnoberfläche beginnen infolge verminderter Erregbarkeit der centralen Ursprünge ihrer Nerven schon sehr früh sich zu erweitern. Die Körperoberfläche, namentlich das Gesicht, erscheint daher im Anfang der typischen Alkohol- und Chloroformwirkung häufig turgescens und gerötet und behält dieses Aussehen bis in die höheren Grade der Narkose. Dann erschlaffen auch andere Gefäßgebiete, und zwar mehr oder weniger leicht, indem die einzelnen Stoffe in dieser Beziehung verschieden stark wirken. Auch die Stärke der Herzcontractionen erfährt eine Verminderung, und zwar ebenfalls durch manche Stoffe in höherem Grade als durch andere.

Charakteristisch ist für die typische Wirkung der zur Alkohol- und Chloroformgruppe gehörenden Substanzen, daß unter den Teilen des Centralnervensystems das Respirationscentrum am spätesten außer Tätigkeit gesetzt wird. Der Tod tritt regelrecht durch Stillstand der Atembewegungen ein. Die Unterschiede, welche die verschiedenen narkotisch wirkenden Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirkungen untereinander zeigen, sind im wesentlichen quantitativer Natur, haben aber für die Praxis eine große Bedeutung. Man muß in dieser Richtung vor allen Dingen die Halogenverbindungen von den halogenfreien Substanzen unterscheiden.

In der regelrechten **tiefen Chloroformnarkose**, der vollständigen Anästhesie, wie sie an Menschen für praktische Zwecke, namentlich zur Unterdrückung der Schmerzempfindung bei chirurgischen Operationen durch Einatmen der Chloroformdämpfe hervorgerufen wird und ohne Gefahr für das Leben selbst längere Zeit unterhalten werden kann, sind schließlich die Empfindungen, das Bewußtsein, die willkürlichen und reflectorischen Bewegungen geschwunden, der ganze Körper ist durch den Verlust des Muskeltonus erschlafft, die Pupillen enger, selbst am atropinisierten Auge weniger weit, die Respirationsbewegungen verlangsamt, aber regelmäßig, die Zahl der Herzcontractionen geringer, diese selbst aber bleiben längere

Zeit hindurch noch kräftig. Snow (1848, 1858) war der erste, welcher Fälle beobachtet hat, in denen die Pulsfrequenz auf 40—44 Schläge in der Minute herabging.

Sehr erheblich und beachtenswert sind die Wirkungen des Chloroforms auf das Gefäßsystem. Bei Menschen macht sich eine Erweiterung der kleinen arteriellen Gefäße zuerst im Gesicht bemerkbar, wodurch dieses meist deutlich, oft sogar sehr erheblich gerötet erscheint. An Kaninchen tritt schon zu Anfang der Narkose genau wie nach Sympathicusdurchschneidung eine hochgradige Füllung der Ohrgefäße und eine Steigerung der Temperatur des Ohres ein. Bei elektrischer Reizung des Halssympathicus während der Narkose werden die Gefäße wieder eng, so daß es sich also nicht um eine periphere Wirkung handeln kann (Scheinesson¹⁾). Allmählich verlieren auch andere Gefäßgebiete ihren Tonus, und in der tiefsten, länger andauernden Narkose sind die Gefäßwandungen vollständig erschlafft. Auch diese Erschlaffung hängt von einer Lähmung der Gefäßnervensprünge im Centralnervensystem ab, ist also eine Teilerscheinung der Narkose. Indes ist dabei, wenigstens in den höchsten Graden der Wirkung, wohl auch eine direkte lähmende Wirkung des Chloroforms auf die Muskulatur oder die Nervenendigungen in der Wandung der kleinsten Arterien mitbeteiligt. Die Capillaren dagegen werden direkt nicht beeinflußt, es entstehen deshalb beim Chloroformieren niemals Capillarhyperämien, wie nach Arsenik und anderen Capillargiften.

Wenn in der tiefen Narkose die allgemeine Gefäßerweiterung einen höheren Grad erreicht hat, so sammelt sich das Blut in den inneren Organen an. Die Körperoberfläche erhält jetzt weniger Blut, die Haut wird blaß und kalt, die Wasserverdunstung und die Wärmeabgabe sind vermindert. Trotzdem sinkt die Körpertemperatur sehr stark, so daß also die Wärmebildung erheblich herabgesetzt sein muß (Scheinesson).

Am Herzen erfahren in den höheren Graden der Chloroformwirkung die motorischen Nerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, eine Verminderung ihrer Funktionsfähigkeit, also auch eine Art Narkose, und werden schließlich vollständig gelähmt, eine Wirkung, die an Fröschen leicht zum

1) Scheinesson, Arch. d. Heilkunde. 10. 36. 1869.

diastolischen Herzstillstand führt, an Säugetieren und beim Menschen regelmäßig zur Abschwächung, zuweilen aber auch zum Aufhören der Herztätigkeit Veranlassung gibt.

Infolge dieser Herzschwäche und der Gefäßerweiterung sinkt der Blutdruck in den Arterien während der Chloroformierung continuierlich. Doch ist er unmittelbar nach dem Erlöschen der Reflexe und namentlich des Cornealreflexes zwar niedriger als normal, aber doch noch so hoch, daß die Circulation nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

Erst bei weiterer Inhalation der Chloroformdämpfe und nach längerer Dauer der tiefen Narkose erfolgt das Sinken des arteriellen Druckes in rascherem Tempo. Das Gesicht wird blaß, die Haut kühl, weil weniger Blut an die Körperoberfläche gelangt. Dabei erscheint das Bild der Blutdruckcurve verschieden, je nachdem bei den einzelnen Individuen mehr die Gefäßer schlaffung oder die Herzschwäche prävaliert. Ist die Gefäßerweiterung eine sehr hochgradige, während das Herz noch verhältnißmäßig kräftig arbeitet, wie man es bei Hunden meist beobachtet, so kann schließlich der Arteriendruck auf einen so geringen Betrag herabgehen, daß die Manometercurve sich nur um ein Geringes über die Abscisse erhebt. Dabei aber erzeugt jede der stark verlangsamten Herzcontractionen eine hohe Pulselevation, weil die gänzlich erschlaffte Arterienwand durch die Blutwelle weit leichter und stärker ausgedehnt wird, als die gespannte Wandung bei hohem Druck. Im letzteren Falle wird statt der starken Ausdehnung der Gefäßwand das rasche Abfließen des Blutes nach den Venen begünstigt. Die pulsatorischen Druckschwankungen bei erschlaffter Gefäßwand gleichen denen, welche A. Fick¹⁾ in der Aorta beobachtet hat und welche zwischen 80 und 160 mm Hg betragen.

Bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformnarkose werden die Atemzüge immer langsamer und lassen sich auf reflectorischem Wege kaum noch beeinflussen, bleiben aber auch nach dem Eintritt der tiefsten Narkose noch ganz regelmäßig. Wenn mit der hochgradigen Erniedrigung des Blutdrucks Kreislaufstörungen eintreten, so nimmt die Respirationsfrequenz, wie bei der Erstickung, wieder zu. Zum

1) A. Fick, Pflügers Arch. **30**, 597, 1883.

Schluß hat die Atmung einen agonischen Charakter und kommt zum Stillstand, bevor das Herz zu schlagen aufgehört hat.

Dieser regelmäßige Verlauf der Narkose kann durch mancherlei Umstände verändert und unterbrochen werden, und seit der Einführung des Chloroforms in die Praxis hat seine Anwendung immer wieder **Todesfälle** herbeigeführt. **Die Ursache derselben** läßt sich nicht in allen Fällen sicher übersehen, und deshalb sind die Angaben und Meinungen darüber trotz der eingehendsten Untersuchungen und Verhandlungen auch gegenwärtig noch geteilt.

Es kommt vor, daß der Tod ganz plötzlich gleich beim Beginn der Chloroformeinatmung eintritt. Derselbe ist meist auf einen Respirationsstillstand zurückzuführen, der die Folge eines Reflexes ist, welcher durch die Reizung der Nasenschleimhaut und der Respirationswege seitens der Chloroformdämpfe ausgelöst wird. Ganz unfehlbar tritt dieser Stillstand bei Kaninchen ein, geht aber bei einiger Vorsicht von selbst vorüber und ist deshalb ungefährlich. Beim Menschen wird sein Eintritt durch den Willen beschränkt oder verhindert. Nur bei schwächlichen Individuen kann jener Reflex zugleich Respirationsstillstand und tödliche Ohnmacht verursachen.

Die oben erwähnte Tatsache, daß bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformierung zunächst die Respiration zum Stillstand kommt und darauf erst das Herz seine Schläge einstellt, ist durch zahlreiche Versuche an Tieren zuerst von einzelnen Autoren, dann von einer Commission in Paris (1855), ferner von einer englischen Commission (1864) und zuletzt an zahlreichen Tierarten, darunter auch Affen, von den beiden englischen Hyderabad Chloroform-Commissionen in Indien (1889 und 1890) auf das sicherste festgestellt. An Tieren überdauerte in diesen Versuchen der Herzschlag die Atmung immer, in der Regel um 2—6, mitunter auch um 11—12 Minuten.¹⁾ Dennoch kommt es sowohl an Menschen wie an Tieren vor, daß der Tod durch Herzstillstand herbeigeführt wird. Sibson hat (1848) zuerst auf diese Tatsache hingewiesen, ihm schlossen sich Snow (1848), Gosselin (1848),

1) Vergl. L. Brunton, An address on the experiments conducted at Hyderabad. Brit. med. Journ. Febr. 1890.

Robert (1853) u. a. an. Gegen diese Auffassung wurde besonders auf Grund der erwähnten Tierversuche von verschiedenen Seiten, namentlich von der Pariser Commission (1855), Widerspruch erhoben, und die Discussion darüber dauert zum Teil noch gegenwärtig fort.

Die Widersprüche in der Beantwortung der Frage, ob die Todesfälle in der Chloroformnarkose durch Atem- oder Herzlähmung bedingt seien, lassen sich meist wohl dadurch erklären, daß man die tatsächlichen Verhältnisse nicht genügend im Zusammenhang berücksichtigt hat. Es kann der Tod durch Circulationsstörungen herbeigeführt werden, ohne daß ein plötzlicher Herzstillstand eintritt. Eine in das Herz eingestochene Nadel kann noch ganz scharf das Vorhandensein von Herzbewegungen markieren, vermag aber nicht darüber Aufschluß zu geben, ob diese einen ausreichenden Kreislauf zu unterhalten imstande sind.

Inzwischen war mit Hilfe des Kymographions an Tieren das Sinken des Blutdrucks beim Chloroformieren zuerst von Lenz (1853) beobachtet und dann von Brunner (1854), Gall und Vierordt (1856) und mittelst des Hämatodynamometers von einer Commission der chirurgischen Gesellschaft in London (1864) bestätigt worden. Lenz, Brunner und Gall constatirten auch eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Sinken des Blutdrucks wurde von einer Abschwächung der Herztätigkeit abhängig gemacht. Scheinsson¹⁾ zeigte dann zuerst, auf Grund von Beobachtungen am Kaninchenohr und nach Versuchen mit Halsmarkdurchschneidung und Aortenklemmung, daß an dem Zustandekommen der Blutdruckverminderung sowohl eine Abschwächung der Herztätigkeit als auch eine Erweiterung der arteriellen Gefäße infolge der Verminderung des centralen Gefäßnerventonus beteiligt ist. Spätere, von verschiedenen Autoren ausgeführte Versuche über das Verhalten der Kreislauforgane unter dem Einfluß des Chloroforms und anderer dieser Gruppe angehörender Substanzen haben den angeführten Tatsachen nichts Wesentliches hinzugefügt, indem entweder die letzteren bloß bestätigt oder die selbstverständlichen Folgen jener Veränderungen durch besondere Versuche geprüft werden.

Die Wirkung des Chloroforms und Äthers auf das Froschherz hat zuerst Clemens²⁾ untersucht. Er setzte das

1) a. a. O. oben S. 27.

2) Clemens, Unters. üb. d. Wirkung des Äthers und Chloroforms auf Menschen, Tiere und Pflanzen. Diss. Bern 1850.

ausgeschnittene Herz der Einwirkung von Chloroform- und Ätherdämpfen aus und sah dann einen Stillstand desselben eintreten, der wieder aufhörte, wenn die Dämpfe entfernt wurden. Man kann diese Wirkung in vollkommenster Weise beobachten und auch als Vorlesungsversuch mittelst des Projectionsapparates zur Anschauung bringen, wenn man das bloßgelegte Herz eines Frosches mit einer physiologischen Kochsalzlösung umspült, welche eine Spur von Chloroform gelöst enthält. Es tritt ein diastolischer Herzstillstand ein, der einige Minuten nach dem Fortspülen der chloroformhaltigen Flüssigkeit aufhört, und bald schlägt das Herz wieder wie ein normales. Es handelt sich dabei um eine vorübergehende Lähmung derjenigen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, also um eine wahre Herznarkose (vergl. oben S. 27).

Bock ¹⁾ wies diese Wirkung auch am isolierten Säugetierherzen direkt nach. Er unterband nahe am Herzen alle Arterien des großen Kreislaufs und ersetzte den letzteren durch starre Röhren, so daß also nur noch der kleine Kreislauf in der normalen Weise fortbestand. Beim Einblasen von Chloroformdämpfen in die Lunge sank der in der arteriellen Röhrenabteilung durch die Herztätigkeit hervorgebrachte Blutdruck in manchem Versuch um mehr als 75⁰/₁₀₀, was unter diesen Versuchsbedingungen nur durch eine Abschwächung der Herztätigkeit bedingt sein kann.

Das Chloroform sowie auch das Chloralhydrat wirken in verhältnißmäßig großen Gaben auf den Herzmuskel ähnlich, wie es oben (S. 21) von der Wirkung des Chloroforms auf die Skelettmuskeln angegeben ist. Zuletzt wird der Herzmuskel totenstarr und dementsprechend contrahiert. So lange der Muskel vor Eintritt der Totenstarre noch erregbar ist, bringt nach den Beobachtungen von Rohde ²⁾ der constante elektrische Strom nicht rhythmische, sondern Dauercontractionen hervor. Es wird also die Neigung des Muskels zur Starrecontraction durch den elektrischen Strom verstärkt.

Diese Wirkungen des Chloroforms auf Herz und Gefäße sind es, welche an Menschen und Tieren oft ganz plötzlich den Tod herbeiführen. Einen solchen Herzstillstand beobachtet man zuweilen an Hunden, wenn diese

1) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 158. 1898.

2) Rohde, Üb. d. Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **54**. 104. 1905.

Tiere beim Chloroformieren sehr ungeberdig sind, heftige Bewegungen machen, mit lauter Stimme bellen und dabei selbst nach dem Eintritt der Betäubung forcierte Atembewegungen ausführen, und wenn man in solchen Fällen, um den Eintritt der Narkose zu beschleunigen, concentrirte Chloroformdämpfe einatmen läßt. Ähnliche Erscheinungen der Aufregung mit verstärkter Respiration kommen auch an Menschen vor. Sind in diesen Fällen die eingeatmeten Chloroformdämpfe sehr concentrirt, so gelangen mit einem Mal große Mengen der Substanz in das Lungenblut und von da in das linke Herz. Das letztere stellt infolgedessen zuweilen seine Tätigkeit plötzlich ein, bevor das Anästheticum weiter befördert und einen höheren Grad der Narkose hervorgebracht hat. In dieser Weise ist ein Teil der in der Literatur verzeichneten Todesfälle durch Chloroformieren zustande gekommen.

Steht das Herz einmal still, so vermag die künstliche Respiration allein die Asphyxie nicht zu beseitigen, weil wegen der mangelnden Circulation das Chloroform aus dem Herzen nicht fortgeschafft, die Causa nocens also nicht beseitigt werden kann. Ein längere Zeit fortgesetzter, rhythmisch ausgeübter Druck auf den Brustkorb, durch welchen eine abwechselnde Entleerung und Füllung des Herzens herbeigeführt wird, ist das wirksamste Mittel zur Wiederbelebung. Wenn in Blutdruckversuchen an Hunden Herzstillstand eingetreten ist, so steigt bei jedem Zusammendrücken des Thorax in der Herzgegend das Quecksilber im Manometer ziemlich stark an, und man kann durch solche rhythmische Compressionen des Brustkastens das Herz meist wieder zum Schlagen bringen. Wenn das nicht gelingt, so bleibt allmählich, anscheinend infolge eingetretener Totenstarre des Herzmuskels, das Ansteigen des Quecksilbers beim Zusammendrücken des Thorax aus. Es muß aber beim Chloroformieren von vornherein darauf geachtet werden, daß nur genügend mit Luft verdünnte Dämpfe eingeatmet werden, damit das Chloroform in kleinen Mengen das linke Herz passiert und Zeit findet, sich im Organismus gleichmäßig zu verbreiten.

Aber auch bei der gewöhnlichen Art der Einatmung kann bei Menschen der Tod durch primären Stillstand des Herzens eintreten, wenn die Muskulatur des letzteren durch Verfettung, Dilatation oder andere Veränderungen geschwächt ist. Längere

Chloroformierung verursacht an verschiedenen Tierarten auch direkt eine fettige Entartung innerer Organe, namentlich der Leber und des Herzens.¹⁾

Die genannten und andere, die Circulation und Respiration beeinträchtigenden Momente sind als eine verhältnißmäßig häufige Veranlassung des Chloroformtodes anzusehen.

In Schwächezuständen und bei sehr lange fortgesetzter Narkose während schwerer operativer Eingriffe kann gleichzeitig die Erschlaffung der Gefäße und die Abschwächung der Herztätigkeit und der Respiration so stark werden, daß der Tod einfach durch Collaps eintritt. Dabei zeigt die Respiration wenigstens an Tieren zuweilen die Erscheinungen des Cheyne-Stokes'schen Phänomens. Selbst wenn in diesen Fällen nach dem Aufhören der Respiration die Herzbewegungen noch fort dauern, so sind sie doch so schwach, daß von einer nennenswerten Circulation nicht mehr die Rede sein kann.

Noch zahlreiche andere, meist weniger gefährliche Vorkommnisse können den regelmäßigen Verlauf der Chloroformnarkose unterbrechen. Dahin gehören Erbrechen und verstärkte Bronchialsekretion, die von einer localen Reizung der betreffenden Schleimhäute durch das mit dem Speichel verschluckte Chloroform und durch seine eingeatmeten Dämpfe abhängen. Die zuweilen beobachteten Contracturen und die Steifigkeit der Muskeln, die sich bis zu ausgebildeten Krämpfen steigern können (Pitha, 1848), sowie eine außergewöhnliche Kälte und Blässe der Haut (Flourens, Sedillot, 1848) und endlich Albuminurie sind als zufällige Folgen der oben besprochenen Circulationsstörungen anzusehen.

Zahlreiche andere gechlorte Verbindungen, die den geeigneten Siedepunkt haben, sind an Stelle des Chloroforms zur Erzeugung einer tiefen Narkose in Anwendung gezogen worden, darunter besonders das Methylenchlorid, CH_2Cl_2 (Siedep. 41 bis 42°), das Äthylenchlorid (Siedep. 85°) und Äthylidenchlorid (Siedep. 57,5°). Sie haben sich in der Praxis nicht eingebürgert, ohne daß sich dafür ein rationeller Grund

1) Über die tödliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen vergl. Ungar, Eulenberg's Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medic. u. öffentl. Sanitätswesen. **47**. 1. 1887; Straßmann, Virch. Arch. **115**. 1. 1889; Stommel, Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. Bonner Diss. 1889; Ostertag, Virch. Arch. **118**. 250. 1889.

Schmiedeberg, Pharmakologie (Arzneimittellehre). 8. Aufl. 3

angeben läßt, weil sie eine sachverständige experimentelle Untersuchung noch nicht erfahren haben.

Das **Äthylbromid**, C_2H_5Br , (Siedep. $38-39^0$), welches schon von Robin (1851) gerühmt wurde und neuerdings in die deutsche Pharmakopoe aufgenommen ist, weicht in seinen Wirkungen von dem Chloroform derartig ab, daß die Abstumpfung gegen schmerzhaftes Eingriffe früher als nach jenem, d. h. vor dem völligen Erlöschen des Bewußtseins, sich einstellt, und daß die Respiration fast gleichzeitig mit dem Erlöschen der Reflexe zum Stillstand kommt, während der Blutdruck bei dem gleichen Grad der Narkose weniger stark sinkt als nach Chloroform, weil es auf das Herz schwächer wirkt als das letztere¹⁾ und auch die Gefäße in geringerem Grade erschläfft. Die Bromäthylnarkose verläuft noch häufiger unregelmäßig als die Chloroformnarkose. Sie muß daher mit großer Vorsicht und in sachgemäßer Weise gehandhabt werden, namentlich darf es nicht zu einem völligen Aufhören des Bewußtseins und der Reflexe kommen. Dreser²⁾ beobachtete, daß mit Bromäthyl selbst schwach narkotisierte Ratten nach völliger Erholung von der Narkose in der folgenden Nacht starben. Vielleicht beteiligt sich an der Wirkung des Bromäthyls infolge einer Abspaltung auch der Bromcomponent in selbständiger Weise.

Mit diesem Verhalten des Bromäthyls stimmen die von Jaquet³⁾ beschriebenen, bei Fabrikarbeitern durch Einatmen von Brommethyldämpfen [vorgekommenen Vergiftungen überein. Auch in diesen Fällen traten die Vergiftungserscheinungen nicht unmittelbar nach der Einatmung der Dämpfe, sondern erst nach acht Tagen auf. In leichteren Fällen stellten sich Schwächezustände, Schwindel, Sehstörungen, Dyspnoe, in schweren psychische Unruhe und Tobsuchtsanfälle mit Delirien ein. An Kaninchen wurden im letzten Stadium tödlich verlaufender Vergiftungen neben den narkotischen Wirkungen epileptiforme Krämpfe beobachtet.

Von den übrigen Bromverbindungen ist das Bromäthylen ($C_2H_2Br_2$) bemerkenswert, weil es sehr giftig ist und durch Verwechslung mit Bromäthyl Todesfälle herbeigeführt hat.⁴⁾ Auch

1) Bock, a. a. O. vergl. oben S. 31.

2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **36**. 285. 1895.

3) Jaquet, D. Arch. f. klin. Med. **71**. 370. 1901.

4) Vergl. Scherbatscheff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **47**. 1. 1901.

durch das Bromoform, welches bei Keuchhusten Anwendung gefunden hat, sind ziemlich zahlreiche, aber fast ausnahmslos nicht tödlich verlaufende Vergiftungen in Form comatöser Narkosen vorgekommen.¹⁾

Von den halogenfreien Verbindungen, welche weit weniger lähmend auf das Herz und die Gefäßnerven wirken, kommt in praktischer Hinsicht fast ausschließlich der Äthyläther (Siedep. 35°) in Betracht und verdient den Vorzug, den man ihm jetzt bei chirurgischen Operationen immermehr vor dem Chloroform einräumt, was in Amerika stets geschehen ist.

Der Blutdruck sinkt in der vollen Äthernarkose weit weniger stark als in der entsprechend tiefen Chloroformnarkose. Das hängt namentlich von der schwächeren Wirkung des Äthers auf das Herz ab. Wenn nach Versuchen am Froschherzen vom Chloroform 100 Moleküle gerade ausreichen, um infolge der oben (S. 31) beschriebenen Narkose Stillstand des Froschherzens herbeizuführen, so sind für die gleiche Wirkung 3600 Moleküle Äther erforderlich. Selbst von dem Bromäthyl, welches unter den hier in Betracht kommenden Halogenverbindungen am wenigsten herzlähmend wirkt, genügen schon 1200 Moleküle, um die Herzlähmung hervorzurufen, so daß diese Verbindung immer noch 3 mal so stark auf das Herz wirkt wie der Äther.²⁾ In den oben (S. 31) erwähnten Versuchen von Bock am isolierten Säugetierherzen sank der bloß vom Herzen abhängige Blutdruck selbst bei starker, während längerer Zeit fortgesetzter Äthereinatmung nur um wenige Millimeter Hg. Deshalb schädigen mehrere Tage hindurch täglich stundenlang unterhaltene Äthernarkosen im Gegensatz zu länger dauernden Chloroformnarkosen das Befinden von Tieren nicht im mindesten, und auch die Organe erleiden keine degenerativen Veränderungen (Selbach³⁾).

Auch der Äther erschlaft die Gefäße infolge des Nachlasses des centralen Gefäßnerventonus, eine Wirkung, die Hand in Hand mit der Narkose geht. Beim Eintritt der Gefäßerweiterung arbeitet das Herz noch völlig kräftig. Da es aber von seiten der erschlafften Gefäße einen geringen Wider-

1) Jessen, Therap. Monatsh. 1903. 435. Literatur.

2) Dieballa, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 137. 1894; Zoepffel, *ibid.* **49**. 89. 1903.

3) Selbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 1. 1894.

stand findet, so steigt die Frequenz seiner Schläge und das Pulsvolum, d. h. die bei jedem Pulsschlag ausgetriebene Blutmenge, wird größer, so daß auch in der tiefen Narkose bei nahezu unverändertem Blutdruck die Arterien bei jeder Systole stärker ausgedehnt werden, der Puls also voller und größer erscheint. Diese Veränderungen des letzteren sind von den Praktikern von je unrichtig gedeutet und von einer Zunahme der Pulsstärke abhängig gemacht worden, so namentlich von Bruns und Holz¹⁾ auf Grund tachometrischer Versuche an Menschen mittelst des Aufzuckens der Gasflamme.

Der Äther verdient also als Narkosemittel überall da den unbedingten Vorzug vor dem Chloroform, wo eine Abschwächung der Herztätigkeit und überhaupt eine Beeinträchtigung der Circulation vermieden werden soll. Eine solche Rücksicht muß namentlich auch beim Anästhesieren von Schwangeren beobachtet werden, weil bei einer zu starken Erniedrigung des mütterlichen Blutdrucks der Fötus zugrunde gehen könnte, wie das von Runge²⁾ in Versuchen an Tieren auf das unzweideutigste nachgewiesen ist. Eine einfache tiefe Chloroformnarkose brachte die Leibesfrüchte regelmäßig zum Absterben, ohne daß das Muttertier zugrunde ging. Allerdings läßt sich auch durch Äther der Blutdruck sehr stark herabsetzen und ein Absterben der Früchte bewirken, allein dazu ist eine viel energischere Inhalation großer Mengen von Äther erforderlich, während die ausreichend tiefe Narkose schon eintritt, bevor der Druck eine bedeutende Verminderung erfahren hat.

Diesen Vorteilen gegenüber hat der Äther auch seine Nachteile, vor allen Dingen den, daß durch ihn die Narkose weit schwieriger zustande kommt, als durch das Chloroform, weil die eingeatmete Luft unter sonst gleichen Verhältnissen gewichtsprocentisch mehr als das Doppelte an Ätherdampf als an Chloroformdampf enthalten muß. Bei längerem Stehen des Äthers in Flaschen, die unvollständig gefüllt sind und öfters geöffnet werden, bilden sich beim Zutritt der Luft Peroxyde, namentlich Äthylperoxyd und Wasserstoffsperoxyd, und diese wirken in den Lungen stark reizend.

1) Holz, Über das Verhalten der Pulswelle in der Äther- u. Chloroformnarkose. Beiträge zur klin. Chirurg. 7. Bd. 1. Heft. 1890.

2) Runge, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 10. 324. 1879.

Die Frage, bei welchem Gehalt der eingeatmeten Luft an Chloroform- und Ätherdämpfen die volle Narkose eintritt, ohne die Respiration zum Stillstand zu bringen oder die Circulation zu schädigen, ist praktisch von Wichtigkeit und hat deshalb schon in älterer Zeit, besonders aber in den letzten Jahren eine experimentelle Bearbeitung gefunden.

Snow (1848 und 1858) brachte Tiere unter eine Glasglocke und ließ dann in der letzteren gewogene Mengen von **Chloroform** verdunsten. Aus den von Snow angegebenen Zahlen läßt sich berechnen, daß die Narkose eintrat, wenn die Luft in der Glocke 1,6 Vol. % Chloroformdampf enthielt.

Kronecker und Ratimoff¹⁾ narkotisierten Tiere in der Weise, daß sie ein mittelst eingestellter Hähne nach bestimmten Verhältnissen vorbereitetes Gemenge von reiner und mit Chloroformdämpfen gesättigter Luft in die Trachea einbliesen. Sie fanden, daß die Tiere, gleichmäßig narkotisiert, viele Stunden lang lebten, wenn das Gemisch auf 100 Liter Luft 5–6 ccm oder 7,5–9,0 g Chloroform, entsprechend 1,4–1,7 Vol. % Chloroformdampf enthielt, also die gleiche Menge wie in den Versuchen von Snow. Bei einem höheren Gehalt trat Atemstillstand ein, bei einem niederen war die Narkose unvollständig.

In späteren Versuchen dagegen gelangten Kronecker und Cushny²⁾ zu dem Resultat, daß schon 1,2–1,5 ccm oder 1,8–2,25 g Chloroform auf 100 Liter Luft, also 0,34–0,42 Vol. % Chloroformdampf genügten, um schließlich die Atmung der Tiere zu lähmen. Sicherlich hat in dieser Versuchsreihe die Luft mehr Chloroform enthalten, als nach der Versuchsanordnung angenommen werden mußte. Es scheint demnach, daß mittelst dieser Luftstrommethode nicht in allen Fällen der vorausberechnete Chloroformgehalt der Luft erhalten wird.

Um diese Unsicherheit zu vermeiden, verfuhr Rosenfeld³⁾ in der Weise, daß er, wie Spenser bei den Versuchen mit Äther, eine gewogene Menge Chloroform in ein großes, mit Luft gefülltes Gasometer verdunsten ließ und in einem bekannten Volum dieses Gemisches das Chloroform quantitativ bestimmte. Wenn die Luft 0,96–1,0 Vol. % Chloroformdampf enthielt, so trat volle Narkose ohne Respirations- und Herzstillstand ein.

Auch mit dem **Äther** hat Snow zuerst solche Bestimmungen ausgeführt. Aus seinen Zahlen ergibt die Berechnung, daß 3,6 Vol. % Ätherdampf in der Luft der Glocke erforderlich waren, um die vollständige Narkose herbeizuführen.

Dreser⁴⁾ untersuchte in verschiedenen Momenten der Äthernarkose an Menschen die Zusammensetzung der Luft in dem Raume zwischen

1) Ratimoff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1884. 576.

2) Cushny, Ztschr. f. Biolog. 28. 365. 1891.

3) Rosenfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 37. 52. 1895.

4) Dreser, Beitr. z. klin. Chir. 10. 412. 1893.

einer Inhalationsmaske und dem Gesicht des Inhalierenden und fand in dieser Luft, abgesehen von zwei Minima, im Durchschnitt von 12 Bestimmungen 3,7 Vol. % Ätherdampf, also fast genau dieselbe Menge, wie sie aus den Versuchen von Snow berechnet wurde.

Spencer¹⁾ verfuhr, wie bereits angedeutet ist, in der Weise, daß er eine gewogene Menge Äther in ein großes, mit Luft gefülltes und nur wenig Sperrwasser enthaltendes Doppelcylinder-Gasometer verdunsten ließ, ein bekanntes Volum dieses Gemisches durch ein Verbrennungsrohr leitete und aus der Menge der gebildeten Kohlensäure den Äthergehalt der Luft berechnete. Der letztere war stets weit geringer, als die Berechnung aus der zugesetzten Äthermenge verlangte.

Diese Versuche von Spencer ergaben in Übereinstimmung mit Snow und Dreser, daß die Narkose vollständig ist und viele Stunden lang ohne Gefahr für das Leben des Tieres unterhalten werden kann, wenn die eingeatmete Luft 3,2—3,6 Vol. % Ätherdampf enthält. Bei einem Gehalt von 4,5 Vol. % tritt die Narkose rascher ein, Herzschläge und Atmung sind verlangsamt; bei 6 Vol. % erfolgt in 8—10 Minuten Atemstillstand.

Aus den vorstehend mitgeteilten Untersuchungen ergibt sich, daß die Art des Narkotisierens, bei welcher aus einem Gasometer ein Gemenge von Luft mit 1,0 Vol. % Chloroform- oder 3,4—3,6 Vol. % Ätherdampf eingeatmet wird, am Menschen die Unsicherheiten und Gefahren der Narkose beseitigen würde. Die Analysen von Spencer haben aber ergeben, daß das Verdunsten einer bekannten Menge Äther in einen Luftraum von bekanntem Volum den berechneten Procentgehalt an Ätherdampf nicht ergibt. Deshalb ist die Dosierung nach diesem Princip unzuverlässig. Doch wird sich wohl für die Praxis ein Verfahren finden lassen, welchem diese Unzuverlässigkeit nicht anhaftet.²⁾

Bei der häufigeren Anwendung des Äthers an Stelle des Chloroforms in den letzten Jahren hat man in einigen Fällen das Auftreten von Pneumonien und Lungenödem während und nach der Narkose beobachtet. In Versuchen an Tieren kommt es zuweilen zu Lungenödem. Wahrscheinlich hängen diese Folgen von einem Gehalt des Äthers an den oben (S. 36) erwähnten Superoxyden ab. Der „Aether pro narcosi“ der

1) Spencer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 407. 1894.

2) Über die Dosierung der „Inhalationsanästhetica“ mittelst der bloßen Mischungsmethode vergl. auch Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37**. 375. 1896, und Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 27—20.

4. Ausgabe der deutschen Pharmakopoe soll frei von diesen, starke locale Reizung verursachenden Verbindungen sein.

Seit den Zeiten Fr. Hoffmanns (1732), dem zu Ehren der Äther den Namen *Liquor anodynus Hoffmanni* erhielt, wird er gewohnheitsgemäß auch gegenwärtig als „*Excitans*“ gegen Collapszustände, namentlich auch bei Herzschwäche gebraucht. Die oben (S. 36) beschriebenen Veränderungen des Pulses sowie rauschähnliche Zustände, die der Äther leicht hervorbringt, können in Schwächezuständen den Anschein einer belebenden Wirkung erwecken.

Infolge der lähmenden Wirkung auf die Reflexapparate werden in der tiefen, durch Chloroform oder andere Mittel herbeigeführten Narkose tetanische Krämpfe mehr oder weniger vollständig unterdrückt. Die praktische Anwendung des Chloroforms beim Strychnintetanus erfährt aber dadurch eine beachtenswerte Einschränkung, daß das Strychnin neben dem Tetanus centrale Lähmung verursacht und daß durch den Tetanus das Gefäßnervencentrum schließlich gelähmt wird (Denys, 1885). Da das Chloroform letzteres in derselben Richtung beeinflußt, so kann es die von dieser Seite drohende Gefahr verstärken.

Von den halogenfreien Kohlenwasserstoffen wurde das aus dem Gärungsamylalkohol oder Fuselöl durch Einwirkung von Zinkchlorid dargestellte **Amylen** (Siedep. $36-38^{\circ}$ C), welches in reinem Zustande Trimethyläthylen, $(\text{CH}_3)_2=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$, ist, zuerst von Snow im Herbst 1856 und dann in kurzer Zeit in zahlreichen Fällen angewandt und trotz zweier Todesfälle günstig beurteilt. Snow gibt an, daß die Unempfindlichkeit in 3—4 Minuten eintritt, wobei das Bewußtsein halb erhalten bleibt und der Cornealreflex fortbesteht. Das Erwachen erfolgt sehr rasch, rascher als nach der Äthernarkose. Doch beobachtete er auch krampfartige Zuckungen in den Muskeln. Im Laufe des Jahres 1857 wurden mit dem Mittel zahlreiche Versuche an Menschen und Tieren angestellt. Doch entsprach es den Erwartungen so wenig, daß schon im Jahre 1858 von ihm kaum noch die Rede ist. Schuh (1857) gibt sogar an, daß er damit in keinem Falle die gewünschte Anästhesie erzielen konnte. Außerdem hat es einen unangenehmen Geruch.

So geriet das Amylen in Vergessenheit, bis es in neuerer Zeit in reinerer Form als **Pental** (Siedep. 38°), wie es aus Amylenhydrat dargestellt wird, wieder in Erinnerung gebracht wurde (v. Mering, 1887). In seiner Wirkung unterscheidet es sich nicht wesentlich von dem Amylen. Die Angabe von

Holländer (1891), daß selbst bei großen Dosen absolute Gefahrlosigkeit vorhanden zu sein scheint, hat sich nicht bestätigt. Eine gefahrlose tiefe Narkose kann durch das Mittel nicht herbeigeführt werden, weil Bewußtsein und Respirationsbewegungen fast gleichzeitig erlöschen und die Schmerzempfindlichkeit nicht viel früher aufhört. An Tieren läßt sich die Narkose nur bei Kaninchen durch reichliche Zufuhr von Pentaldämpfen wenigstens mitunter bis zur Aufhebung der Reflexe steigern, ohne daß zugleich die Atmung aufhört; bei Hunden und Katzen gelingt das aber nicht. (Elfstrand.¹⁾)

Diese Resultate bestätigen die bei der praktischen Anwendung gemachten Erfahrungen.

Da sich eine gefahrlose tiefe Narkose durch das Mittel nicht herbeiführen läßt, so hat man an Menschen nur die leichteren Grade derselben, hauptsächlich bei Zahnextraktionen, angewandt. Es tritt dabei Betäubung und Schmerzlosigkeit ohne Schwinden der Reflexerregbarkeit, ja ohne Aufhören der Willensäußerungen ein. Ohnmachten und Pulslosigkeit kommen wie bei anderen Narkosen vor. Dagegen verursacht das Pental in eigenartiger Weise leicht krampfhaftige Spannung einzelner Muskelgruppen, manchmal sogar förmliche tetanische Krämpfe (Weber, 1892), Opisthotonus oder Trismus, sowie Zittern der Arme und Beine, das sich bis zu clonischen Krämpfen steigern kann (Breuer und Lindner, 1892). Auch Todesfälle sind schon vorgekommen. An Tieren bewirkt das Pental starkes Sinken des Blutdrucks (Kossa und Neumann, 1892; Reyschoot, 1892).

Der Einfluß auf das Herz ist nach den, in der oben (S. 31) angegebenen Weise ausgeführten Versuchen von Bock ein geringer, das Sinken des Blutdrucks hängt daher im wesentlichen von einer Gefäßerweiterung ab. Auch die Atmung wird bei Tieren erheblich beeinflusst.

Alle diese Abweichungen von der typischen Gruppenwirkung scheinen den Verbindungen der Amylreihe eigentümlich zu sein.

Den gleichen Grundcharakter, wie nach den bisher genannten Stoffen, hat auch die tiefe Narkose nach Alkohol, die lange anhält und in dieser Beziehung dem Coma gleicht. Nach Methylalkohol folgt an Tieren ein oft tagelang an-

1) Elfstrand, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 435. 1900.

dauerndes comatöses Stadium (Pohl, 1893), ähnlich wie es an Menschen nach Kohlenoxydvergiftung beobachtet wird.

Die **Erregbarkeit bloßgelegter Nervenstämmе** kann ebenfalls mehr oder weniger vollständig aufgehoben werden, wenn man sie im isolierten Zustande, wie am Froschschenkelpräparat, in geeignete Lösungen dieser Stoffe bringt oder sie den Dämpfen derselben aussetzt, welche auch die Markscheide der Nervenfasern zu durchdringen vermögen (vgl. oben S. 22). Die Erregbarkeit kann wiederkehren, wenn die Einwirkung nicht zu stark war und nicht zu lange gedauert hat, und wenn man sie dann unterbricht, indem man die Nerven in Lösungen oder bei Anwendung flüchtiger Stoffe an die reine Luft bringt, in welcher die narkotisierenden Stoffe ausgeschieden werden.¹⁾ Doch dauert es verhältnißmäßig sehr lange, bis die letzteren die Markscheide durchdringen und an den Axencylinder gelangen. Bethe²⁾ fand, daß 0,5% Chloralhydrat in Lockescher Lösung die Nerven erst nach 9—12 Stunden unerregbar machte, ohne sie zu ertöten. Daher ist es erklärlich, daß am lebenden Tier auch in der tiefsten bis zum Tode fortgesetzten Narkose diese Wirkung auf die peripheren Nerven nicht zustande kommt. Bei stärkerer Einwirkung tritt leicht Nekrose der Nerven ein.

Auch als **Hypnotica**, d. h. als **Mittel zur Herbeiführung von Schlaf**, finden verschiedene Stoffe dieser Gruppe eine ausgedehnte Anwendung. In den schwächeren Graden der narkotischen Wirkung sind die Gehirnfunktionen nicht vernichtet, sondern bloß abgestumpft, und infolgedessen die Empfänglichkeit für sensible Reize, die Aufmerksamkeit und das Interesse für die Dinge der Außenwelt und für den Inhalt der eigenen Vorstellungen vermindert. Wenn in diesen Gebieten krankhafte Erregungszustände bestehen, so werden diese beseitigt, und hierdurch allgemeine Beruhigung und, wenn das Bedürfnis dazu vorhanden ist, auch Schlaf erzielt. Da die Stoffe dieser Gruppe zugleich die Reflexerregbarkeit vermindern, so eignen sie sich besonders in solchen Fällen als schlafmachende Mittel, in denen die Schlaflosigkeit nicht bloß von einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der betreffenden Gehirnteile, sondern zugleich von einem Zustand erhöhter Reflexempfindlichkeit (Nervosität) abhängig ist. In dieser Richtung unterscheiden sie sich sehr wesentlich von dem Morphin, welches

1) Vergl. Winterstein, Ztschr. f. allgem. Physiologie. Bd. 1. Heft 1. 1901. Baeyer, *ibid.* Bd. 2. Heft 2. 1903.

2) Bethe, Üb. d. Wirk. einiger Narkotica auf das Polarisationsbild der Nerven. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 75.

in größeren Gaben die Reflexerregbarkeit steigert, in kleineren sie wenigstens nicht vermindert. Dagegen unterdrückt das letztere Schmerzempfindungen, was jene in hypnotisch wirkenden Gaben nicht tun.

Die tiefe Narkose läßt sich am sichersten durch Inhalation des Chloroforms und ähnlicher in Wasser unlöslicher, leicht flüchtiger Stoffe hervorrufen, regulieren und rasch wieder aufheben. Als Schlafmittel dagegen eignen sich Verbindungen von dieser Beschaffenheit nicht, weil sie wegen ihrer Flüchtigkeit bei der Application in den Magen zu stark reizen (vgl. S. 22) und nach der Resorption zu rasch ausgeschieden werden. Am vorteilhaftesten für diesen Zweck sind in Wasser lösliche Substanzen, welche sich im Mageninhalt gleichmäßiger verteilen und deshalb nur in verdünntem Zustande mit der Magenschleimhaut in Berührung kommen. Auch ist infolgedessen die Resorption und die Wirkung eine gleichmäßigere und anhaltendere.

Diesen Anforderungen entspricht wegen seiner großen Wirksamkeit und äußerst leichten Löslichkeit in Wasser in hohem Maße das **Chloralhydrat** oder Trichloraldehydhydrat, $\text{CCl}_3\text{—CH}(\text{OH})_2$, und darauf beruht seine große Bedeutung als schlafmachendes Mittel. Es wirkt genau wie das Chloroform, nur vergehen bis zum Erwachen aus der tiefen Narkose nicht Minuten, sondern oft viele Stunden, ja zuweilen sogar 2—3 Tage. Auch sein Einfluß auf das Herz und die Gefäße ist der gleiche, wie der des Chloroforms. Die großen Pulschwankungen bei sehr niederem Blutdruck, die für die tiefste Chloroformnarkose so charakteristisch sind, entstehen noch leichter unter der Einwirkung des Chloralhydrats, besonders nach der Einspritzung des letzteren in das Blut.

Bei der Anwendung der Schlafmittel dieser Gruppe kommt es sehr darauf an, den richtigen Grad der Wirkung zu treffen, also die dazu geeignete Gabe zu verabreichen. Die Wirkung muß so bemessen werden, daß die Abstumpfung der betreffenden Funktionsgebiete des Gehirns gerade ausreichend ist, um das Einschlafen herbeizuführen. Ist letzteres erfolgt, so vertieft sich, wie unter gewöhnlichen Verhältnissen, der Schlaf meist von selbst und dauert dann noch fort, selbst wenn infolge der Ausscheidung oder Umwandlung des angewandten Mittels die Narkose bereits vorüber ist. Zu große

Gaben des Schlafmittels rufen leicht rauschähnliche Zustände hervor, die das Einschlafen verhindern oder die Fortdauer des Schlafes stören, besonders bei Personen, welche an rauschähnliche Zustände nicht gewöhnt sind.

Bei dem Chloralhydrat ist auch aus anderen Gründen auf den Grad der Wirkung zu achten. Wegen seines Einflusses auf die Circulationsorgane sowie auch auf die Respiration ist seine Anwendung in manchen Fällen mit Gefahren verbunden. Ähnliche Erscheinungen, wie die Vertiefung des Schlafes nach dem Einschlafen, zeigen sich auch an den Respirations- und Gefäßnervencentren und den motorischen Herzganglien. Ihre Funktion wird während des Schlafes schon unter gewöhnlichen Verhältnissen abgeflacht, so daß Respiration und Circulation eine Abschwächung erfahren. Obgleich die Erregbarkeit der genannten Funktionscentren durch eine schlafmachende Gabe von Chloralhydrat direkt nur um ein geringes vermindert wird so kann das doch hinreichend sein, um in einzelnen Fällen durch die nachfolgende Vertiefung dieser Wirkung gefahrdrohende Störungen der Respiration und Circulation herbeizuführen, besonders in solchen Fällen, in denen die Energie der Respirations- und Circulationsorgane durch Krankheiten vermindert ist.

Harnack ¹⁾ fand, daß das Chloralhydrat eine vermehrte Ausscheidung von organisch gebundenem Schwefel und von Stickstoff durch den Harn veranlaßt, wahrscheinlich in Form peptonartiger Körper, weil weder die Harnstoff- noch die Ammoniakmenge erhöht ist. Doch könnte es sich auch um einen gesteigerten Gehalt des Harns an Uroprotsäure handeln.

In neuester Zeit sind verschiedene Chloralverbindungen als Ersatzmittel für das Chloralhydrat empfohlen und vielfach auch an Kranken versucht worden. Das aus wasserfreiem Chloral und Formamid dargestellte Chloralformamid hat die gleichen Nachteile wie das Chloralhydrat, namentlich in bezug auf Atmung und Circulation, ohne irgend einen Vorteil vor ihm voraus zu haben. Dennoch findet es sich auch noch in der letzten, 4. Ausgabe der deutschen Pharmakopoe, was dazu verleiten könnte, dem Mittel ein gewisses Vertrauen entgegen zu bringen. Nicht günstiger ist das in kristallinischem Zustande Ural, in Form der alkoholischen Lösung Somnal genannte Chloralurethan zu beurteilen. Die von Heffter (1889) dargestellte Chloralglykose, welche von Hanriot und Richet (1893) Chloralose genannt wird, ist giftiger als das Chloralhydrat und bringt neben der typischen Gruppenwirkung eigen-

1) Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 32.

tümlicher Weise in kleinen Gaben Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor (Heffter 1893). Andere Chlorverbindungen dieser Gruppe haben sich als Ersatzmittel des Chloralhydrats ebenfalls als unbrauchbar erwiesen.

Auch in diesen leichteren, hypnotisierenden Graden ihrer Wirkung vermindern die halogenfreien Verbindungen weit weniger stark die Erregbarkeit der Respirationscentren, der Gefäßnervenursprünge und der Herzganglien als das Chloralhydrat und andere chlorhaltige Substanzen. Sie können daher auch in solchen Krankheiten gebraucht werden, in denen die Anwendung des Chloralhydrats bedenklich erscheint. Von den hierher gehörenden Verbindungen findet der **Paraldehyd** seit den grundlegenden Untersuchungen von Cervello¹⁾ eine ausgedehnte Anwendung. Derselbe ist in Wasser genügend leicht löslich und wirkt ziemlich stark narkotisch, ohne die Respiration und Circulation zu beeinträchtigen.

Bumke²⁾ kommt auf Grund zahlreicher Erfahrungen an der psychiatrischen Klinik zu Freiburg i. B. und durch Vergleichung dieser Erfahrungen mit den Ergebnissen anderer Kliniker zu dem Resultat, daß der Paraldehyd ein sicher wirkendes Hypnoticum ist, das, richtig angewendet, niemals versagt und selbst bei lange fortgesetztem Gebrauch niemals Gefahren oder auch nur unangenehme Neben- oder Nachwirkungen mit sich bringt. Die Gaben sollen nicht weniger als 3 g und gewöhnlich nicht mehr als 4—6 g betragen. Selten werden mehr als 10 g täglich erforderlich sein. Aber auch 20—24 g täglich werden ebensogut vertragen. Nur nach monatelang fortgesetztem Gebrauch von 30—60 g täglich tritt in vereinzelten Fällen ein dem Alkohol-Delirium nahestehender Symptomcomplex auf, der beim Aussetzen des Mittels in wenigen Tagen ausheilt.

Acute Vergiftungen infolge therapeutischer Anwendung des Paraldehyds kommen nicht vor. Nach zufälligen Gaben von 60—105 g waren die Erscheinungen niemals beunruhigender Natur.

Auch Raimann (1899) teilt eine Beobachtung an zwei Geisteskranken mit, von welchen jeder aus Versehen 50 g Paraldehyd erhalten hatte. Schwere Vergiftungserscheinungen traten in keinem der beiden Fälle ein. Der Paraldehyd hat aber einen lange anhaltenden, unangenehmen Geruch, der

1) Cervello, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. **16**. 265. 1882.

2) Bumke, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 47. S. 1958.

manche Kranke noch nach dem Erwachen belästigt und sogar den Eintritt des Schlafes stören kann.

Das aus Fuselölamylen durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure dargestellte **Amylenhydrat**, welches eine in acht Theilen Wasser lösliche klare Flüssigkeit bildet, wirkt zwar recht kräftig hypnotisierend, verursacht aber, wie der Alkohol, schon in schlafmachenden Gaben leicht einen rauschartigen Zustand mit Kopfweh und Übelkeit und beeinflusst, wie andere Verbindungen der Amylreihe (vergl. oben S. 40), die Circulation und Atmung im allgemeinen weit stärker als der Paraldehyd. Auch ruft es an Hunden und Katzen heftige Aufregung, Krampfstände und überhaupt schwere Intoxicationsserscheinungen hervor (Harnack und Herm. Meyer¹⁾).

Pohl²⁾ fand, daß bei Kaninchen das Amylenhydrat, soweit es nicht oxydiert wird, mit Glykuronsäure gepaart im Harn zur Ausscheidung kommt, während bei Hunden, die diesen tertiären Alkohol nicht an Glykuronsäure binden, die Ausscheidung durch die Lungen erfolgt.

Das **Urethan**, der Carbaminsäure-Äthylester, $\text{NH}_2\text{-CO-O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$, ist der Repräsentant der stickstoffhaltigen Narkotica der Fettreihe. Es löst sich in allen Verhältnissen in Wasser, Geruch und Geschmack beeinträchtigen seine Anwendung in keiner Weise, doch wirkt es schwächer narkotisch als der Paraldehyd und unterscheidet sich von diesem und von anderen Hypnotica dieser Gruppe außerdem sehr wesentlich dadurch, daß es vermöge seiner Amidgruppe (NH_2) auf die Respirationscentren nicht nur nicht lähmend, sondern im Gegenteil nach Art des Ammoniaks erregend wirkt. Nach den gewöhnlichen Gaben des Urethans tritt indeß diese Wirkung wenig hervor. Sie könnte aber der Abflachung der Atemzüge im Schlaf entgegenwirken und in solchen Fällen von Nutzen sein, in denen diese Abflachung die Schlaflosigkeit mitbedingt. Daher ist es bei der Anwendung des Urethans ganz besonders geboten, die Indicationen so scharf wie möglich zu stellen. Die Herztätigkeit wird selbst durch große Gaben nicht im mindesten beeinträchtigt.³⁾

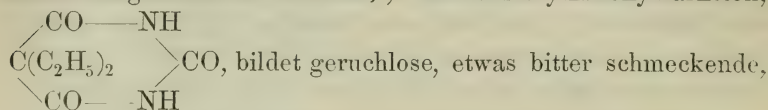
1) Harnack u. Meyer, Ztschr. f. klin. Medic. **24**. 3. u. 4. Heft. 1894.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 427.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **20**. 203. 1885.

Von anderen Carbaminsäureestern hat das Methylpropylcarbinolurethan oder Hedonal als Schlafmittel Anwendung gefunden. Es wirkt bedeutend stärker als das Urethan, aber anscheinend auch weniger sicher, weil es wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser ungleichmäßig resorbiert wird. Von Krawkow¹⁾ ist es auf Grund von Versuchen an Tieren zur Unterstützung der Chloroformnarkose empfohlen worden, weil die Narkose rascher eintritt und weil wegen der geringen Mengen Chloroform, die bei dieser Combination erforderlich sind, schädliche Wirkungen auf Herz und Atmung weniger stark hervortreten.

Das bereits oben (S. 20) erwähnte, neuerdings als Schlafmittel angewendete **Veronal**,²⁾ der Diäthylmalonylharnstoff,



in 145 Teilen Wasser lösliche Kristalle.

An 4—8 kg schweren Hunden erfolgt nach 0,5—1,5 g Veronal mehrere Stunden anhaltender Schlaf ohne anderweitige Erscheinungen außer Zittern. Es kann den Tieren auch mit der Nahrung verabreicht werden, ohne Erbrechen hervorzurufen. Genauer über das Verhalten der Herztätigkeit läßt sich nicht angeben. Die tödlichen Gaben betragen 1,0 g pro kg Tier.

An Menschen bewirken Gaben von 0,5—1,5 g, durchschnittlich 1,0 g, in der Regel ruhigen Schlaf. Bei Mädchen und Frauen sollen 0,25—0,30 g ausreichend sein. Bei starker Erregung und Unruhe können 2—3 g verabreicht werden, und als höchste Gabe etwa 8 g in 24 Stunden.

Mehrfach hat man bei der Anwendung des Veronals unangenehme und selbst gefahrdrohende Wirkungen und Folgen beobachtet, namentlich Kopfschmerz, Benommenheit, mehrere Tage anhaltende Schlaftrunkenheit und comaartige Zustände, unregelmäßigen, frequenten Puls, auch Nierenreizung. Häufiger sind masernartige Ausschläge aufgetreten. Nach den gewöhnlichen Gaben ist die Harnmenge meist vermehrt, bei Vergiftungen vermindert. Tödlich verlaufende Fälle sind nach Gaben von 6—11 g beobachtet worden. Dabei traten zuweilen während der Bewußtlosigkeit krampfartige Zuckungen in den

1) Krawkow, Üb. d. Hedonal-Chloroform-Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 317.

2) Fischer u. v. Mering, a. a. O. oben S. 20.

Extremitäten und Spasmus der Kaumuskeln ein. Die Todesursache scheint in allen Fällen Herzschwäche zu sein, welche zu Collapszuständen, auch Lungenödem führt.

Seit einer Reihe von Jahren haben Sulfoverbindungen der Fettreihe, das **Sulfonal**, **Trional** und **Tetronal**, eine ausgedehnte Anwendung als Schlafmittel erlangt. Die Kohlenwasserstoffgruppen finden sich in diesen Substanzen in einer Bindung, die den letzteren eine sehr anhaltende schlafmachende Wirkung verleiht. Dabei werden Circulation und Atmung nicht stärker als durch die genannten halogenfreien Verbindungen beeinflusst, so daß sie in dieser Richtung vortreffliche Schlafmittel sind. Allein es war vorauszusehen, daß die unorganische Sulfogruppe, die im Sulfonal mehr als 50% der ganzen Verbindung ausmacht, auf den Charakter der Wirkung und auf das Verhalten im Organismus von bedeutendem Einfluß sein werde. Dies haben die bisher mit dem Mittel gemachten Erfahrungen und Versuche hinlänglich erwiesen.

Die schlafmachende Wirkung tritt nach **Sulfonal**, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$, wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser von gewöhnlicher Temperatur verhältnißmäßig langsam ein, hält dann aber auch viel länger an, als nach anderen Schlafmitteln. Auch nach dem Erwachen am anderen Tage hinterbleibt zuweilen ein Zustand von Schläfrigkeit. Nach größeren Gaben hat man sogar gefährliche Schlafsucht beobachtet, und an Tieren kann die Betäubung tagelang fortbestehen. Wegen dieser anhaltenden Wirkung oder Nachwirkung werden in psychischen Krankheiten Depressionszustände zuweilen noch vertieft (C. M. Hay, 1889) und Lähmungserscheinungen verstärkt (Umpfenbach 1890).

Größere Gaben von Sulfonal erzeugen, namentlich bei längerem Gebrauch, leicht Vergiftungserscheinungen, die in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Apathie, Sprachbehinderung, Sehstörungen, Somnolenz, taumelndem Gang mit Störungen des Coordinationsvermögens, Übelkeit, Erbrechen, hartnäckiger Stuhlverstopfung und zuweilen Durchfällen bestehen; auch Hautexantheme hat man beobachtet. Bei schweren Vergiftungen stellen sich Rausch mit Hallucinationen und Delirien, Bewußtlosigkeit, zuweilen krampfhaftige Zuckungen, Herz- und Respirationsschwäche ein, und in einer Reihe von

Fällen war der Ausgang ein letaler.¹⁾ Besonders zu beachten ist die zuweilen vorkommende Nierenreizung, die von der Ausscheidung der unzerstörbaren Sulfogruppe abhängig gemacht werden muß. Es kann zu toxischer Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Epithelien der Harncanälchen kommen (Stern, 1894). Die Harnmenge ist in solchen Fällen vermindert und im Harn kann Eiweiß auftreten.

Die Annahme, daß das Sulfonal wegen der Stuhlverstopfung, die es bewirkt, im Darm zurückgehalten und dann wieder plötzlich resorbiert werde, und daß davon die Vergiftungen abhängen, ist eine ganz willkürliche.

Sehr eigentümlich ist das bei Vergiftungen mit Sulfonal nicht seltene, aber keineswegs regelmäßige Auftreten eines roten oder rotbraunen Farbstoffs im Harn, der den Reactionen nach als Hämatoporphyrin angesehen wird. Quincke (1892) beobachtete nach Sulfonalgebrauch einen dunkelroten Harn und läßt es unentschieden, ob es sich in diesem Falle um eine Sulfonalvergiftung gehandelt habe. Die Ursache des Auftretens dieses Farbstoffs im Harn ist noch ganz unklar. Nach Taylor und Sailer ist der Farbstoff nicht in allen acuten Vergiftungsfällen vorhanden, mit ihm zugleich aber wurde unverändertes Sulfonal im Harn gefunden.

Hämatoporphyrinurie läßt sich an Hunden gar nicht, an Kaninchen dagegen nach Neubauer²⁾ regelmäßig experimentell erzeugen.

Um die genannten unangenehmen Folgen des Sulfonalgebrauchs möglichst zu vermeiden, empfiehlt Kast³⁾, die Gabe von durchschnittlich 2 g für Männer und 1 g für Frauen, auf einmal oder geteilt genommen, nicht zu übersteigen, und bei längerem Gebrauch Pausen von ein bis mehreren Tagen in der Darreichung eintreten zu lassen. Bei dieser Art der Anwendung soll das Sulfonal ein ungefährliches Mittel sein.

Fast noch wirksamer als das Sulfonal sind das **Trional** und **Tetronal**, die sich von jenem in ihrer Zusammensetzung nur dadurch unterscheiden, daß am Kohlenstoffatom beim ersteren

1) Vergl. Taylor and Sailer, Contributions from the W. Pepper Laboratory, Philadelphia 1900. p. 120; 34 tödlich verlaufene Vergiftungsfälle mit 10 Autopsien erwähnt.

2) Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **43**. 456. 1900.

3) Kast, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **31**. 69. 1893.

das eine, beim letzteren beide Methyle durch die Äthylgruppe ersetzt sind. Das Trional wird in der 4. Ausgabe der deutschen Pharmakopoe als Methylsulfonal bezeichnet. Es wirkt rascher als das Sulfonal, und der Schlaf hinterläßt weit seltener unangenehme Nachwirkungen. Hinsichtlich der Vergiftungen mit Einschluß des Auftretens von Hämatoporphyrin im Harn verhält sich das Trional im wesentlichen wie das Sulfonal.

Der gewöhnliche Alkohol, der bekanntlich auch schlafbefördernd wirkt, eignet sich nicht für die Anwendung als regelrechtes Schlafmittel, weil er einerseits die bekannten unangenehmen Nachwirkungen hat, die sogar Gesunden den Genuß der alkoholischen Getränke so oft verleiden, und andererseits neben der Abstumpfung der Empfindungen einen Rausch hervorbringt, dessen Charakter unter anderem darin besteht, daß die Vorstellungen in Unordnung geraten und dann ihrerseits erregend und schlafvertreibend wirken. Deshalb macht eine leichte Alkohalnarkose den Schlaf absolut flacher (Kohlschütter¹⁾).

Bemerkenswert ist der **Einfluß** einzelner Stoffe dieser Gruppe auf die **Zuckerausscheidung im Harn**, einerseits im negativen und andererseits im positiven Sinne. Bei chloralisierten Kaninchen bleibt der Diabetesstich völlig unwirksam, während die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung an Hunden auch in der Chloralnarkose zustande kommt (F. Eckhard²). Die Einatmung von Acetondämpfen während 2 bis 4 Stunden bewirkt an Kaninchen, Hunden und Katzen das Auftreten von Zucker im Harn. Doch scheint es sich dabei nur um die Schädigung des Organismus durch stärkere Abkühlung und Dyspnoe zu handeln.³) An Hunden und Kaninchen tritt auch bei länger dauernder Äthernarkose Zucker im Harn auf, bei geringer Diurese bis 10^{0/0}. Die Zuckerausscheidung erfolgt an Hunden nur bei Fleischnahrung, nicht nach 3—4 Wochen anhaltender Kohlenhydratfütterung (Seelig⁴). Es handelt sich also hier um ein ähnliches Verhalten, wie es Straub⁵) zuerst für die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung festgestellt hat.

1) Kohlschütter, Ztschr. f. ration. Medic. 3. R. **17**. 244. 1863.

2) Eckhard, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 276. 1880.

3) Ruschhaupt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 127. 1900.
F. Müller, ibid. **46**. 61. 1901.

4) Seelig, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 481. 1905.

5) Vergl. Gruppe des Kohlenoxyds.

Der **Alkohol** hat in diätetischer, toxikologischer und therapeutischer Beziehung ein vielseitiges praktisches Interesse. Er dient in Form der alkoholischen Getränke als weitverbreitetes Genußmittel, gibt dabei zu acuten und noch häufiger zu den sog. chronischen Vergiftungen Veranlassung und findet eine ausgedehnte Anwendung am Krankenbett.

Wegen des vielseitigen Interesses, das der Alkohol in praktischer Hinsicht bietet, wollen auch Laien und Dilettanten über seine Wirkungen mitreden. Gerade in gegenwärtiger Zeit ist das in ausgesprochenstem Maße der Fall, wo sich zwei Parteien schroff gegenüberstehen, von denen die eine jeden Genuß alkoholischer Getränke für absolut verderblich erklärt und ihn vollständig abgeschafft wissen will, während die andere einen mäßigen Genuß für unschädlich oder für nützlich hält und ihn verteidigt. Dabei werden von beiden Seiten Übertreibungen, falsche Schlußfolgerungen aus mißverstandenen Tatsachen, Verallgemeinerungen vereinzelter Vorkommnisse nicht vermieden. Vor allen Dingen aber wird fast durchgängig mit Behauptungen statt mit Tatsachen gekämpft. Während die absoluten Gegner des Alkoholgenusses vom letzteren alle möglichen moralischen, körperlichen und materiellen Übel herleiten, bis ins zweite und dritte Glied der Nachkommenschaft, schreiben die Verteidiger der alkoholischen Getränke dem Alkohol ohne streng wissenschaftliche Begründung mancherlei heilsame und nützliche Eigenschaften und Wirkungen zu, von denen weiter unten noch die Rede sein wird.

Bei der Beurteilung der Schädlichkeit des Genusses der alkoholischen Getränke ist nicht zu vergessen, daß die Kultur des Altertums und der Renaissance inmitten von Lebenslust und Weingenuß erblüht und sich erneuert, daß also die Schädlichkeit eines solchen Genusses nicht ganze Völker, sondern nur einzelne Individuen betrifft, mag ihre Zahl groß oder klein sein. Die Fragen über die Schädigung durch alkoholische Getränke in moralischer, körperlicher und materieller Hinsicht müssen also individuell, nicht generell behandelt werden. Daß der Alkohol außerdem auch eine außerordentlich große national-ökonomische Bedeutung hat, ergibt sich aus der Tatsache, daß im Deutschen Reich jährlich für 3000 Millionen Mark alkoholische Getränke konsumiert werden.

Alle die vorerwähnten Umstände machen es verständlich,

daß über die Wirkungen des Alkohols und der alkoholischen Getränke nicht nur bei Laien, sondern auch bei Ärzten noch so viel unzutreffende Ansichten verbreitet sind.

Daß der Alkohol mit den übrigen narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe in eine Gruppe gehört, darüber kann kein Zweifel bestehen. Man hat ihm aber außer der narkotisch-lähmenden Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auch noch eine besondere, namentlich die psychischen Funktionen und die Respirations- und Circulationsorgane anregende Wirkung zugeschrieben.

Der Wein dient vielfach in erschöpfenden Krankheiten als Excitans und Analepticum im Sinne der alten Pathologen. Er soll die Herztätigkeit kräftigen, die Funktionen des Nervensystems steigern und beleben und die erschöpften Kräfte, insbesondere auch in der Reconvalescenz, heben.

Man geht dabei von gewissen Erfahrungssätzen aus, ohne die Art und Weise, wie der Erfolg zustande kommt, näher zu definieren. Es bleibt z. B. unentschieden, ob der Gebrauch des Weines in der Reconvalescenz die Restitution in gewissen Fällen überhaupt erst ermöglicht oder sie nur beschleunigt, oder ob es sich dabei lediglich um eine Besserung des subjectiven Befindens des Kranken handelt. Man spricht daher nur im allgemeinen von erregenden, stärkenden und belebenden Wirkungen des Alkohols.

Auch die subjectiven und objectiven Zustände und Erscheinungen, um derenwillen die alkoholischen Getränke als Genußmittel so geschätzt werden, schreibt man gewöhnlich einer erregenden Wirkung des Alkohols zu. Man beruft sich dabei auf die Erscheinungen, die man unter solchen Umständen beobachtet, namentlich auf gewisse Exaltationszustände der psychischen Funktionen, wie lautes und vieles Reden und lebhaftes Agieren, ferner auf die Vermehrung der Pulsfrequenz, die Turgescenz und Rötung der Körperoberfläche und des Gesichts sowie auf das erhöhte Wärmegefühl. Eine nähere Betrachtung dieser Erscheinungen lehrt indessen, daß sie nur Folgen einer beginnenden Lähmung gewisser Gehirnteile sind. Dabei ist aber besonders zu beachten, daß funktionelle Erregung und nutritive Reizung nicht verwechselt werden dürfen.

Seitdem in der ersten Auflage des vorliegenden Buches (1883) eine solche Betrachtung zuerst angestellt wurde, ist in pharmakologischen Kreisen von den Ansichten über die erregende Wirkung des Alkohols auf das Nervensystem nicht viel mehr übrig geblieben.

In der psychischen Sphäre gehen zunächst die feineren Grade der Aufmerksamkeit, des Urteils, der Reflexion und nach Ach¹⁾ auch der Auffassungsfähigkeit verloren, während die übrigen geistigen Tätigkeiten sich noch im normalen Zustande erhalten. Dies genügt, um das oft eigenartige Gebahren von Personen zu erklären, die unter der Wirkung der alkoholischen Getränke stehen. Der Soldat wird mutiger, weil er die Gefahren weniger beachtet und weniger über sie reflectiert. Der Redner läßt sich nicht durch störende Nebenrücksichten auf das Publicum beängstigen und beeinflussen, er spricht deshalb freier und begeisterter. In hervorragendem Maße wird die Beurteilung des eigenen Selbst beeinträchtigt. Mancher erstaunt über die Leichtigkeit, mit der er seine Gedanken auszudrücken vermag, und über die Schärfe seines Urteils in Dingen, die im völlig nüchternen Zustande seiner geistigen Sphäre nur schwer zugänglich sind, und ist dann später selbst über diese Täuschung beschämt. Das trunkene Individuum traut sich auch große Muskelkraft zu und erschöpft die letztere durch ungewöhnliche und oft unnütze Kraftäufferungen ohne Rücksicht darauf, daß ihm ein Schaden daraus erwachsen könnte, während der Nüchterne gerne seine Kräfte schont.

Einen charakteristischen Zug verleiht dem psychischen Bilde des Trunkenen die mangelhafte Beherrschung der Gemeingefühle. Dadurch entstehen bald Heiterkeit, bald unmotivierte Traurigkeit, bei dem einen Streitsucht, bei einem anderen ungewöhnliche Friedfertigkeit. Doch weiß der Mann von guter Erziehung sich auch in diesen Fällen mehr zu beherrschen, als der Ungebildete.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der einfachsten psychischen Vorgänge durch den Alkohol ergeben nicht unmittelbar, was Wirkung und was Folge der letzteren ist, und wie gewisse Funktionen indirekt durch die Veränderungen anderer, z. B. durch den Fortfall von Hemmungen,

1) Über die Beeinflussung der Auffassungsfähigkeit durch einige Arzneimittel. Würzb. philos. Diss. von Dr. med. Ach. Leipzig 1900.

beeinflusst werden. Wenn der Alkohol durch eine Erweiterung der arteriellen Gefäße eine Gehirncongestion verursacht, so treten dabei leicht Erregungen der psychischen Funktionen auf, ohne daß es sich um eine erregende Wirkung des Alkohols handelt.

Zu den Folgen einer mäßigen Alkoholwirkung, die auf den ersten Blick von einer Steigerung psychischer Funktionen abhängig gemacht werden könnten, gehört die überraschende Erscheinung, daß das Vermögen, Gewichtsunterschieden bei Hebung von Gewichten zu unterscheiden, ganz erheblich zunimmt. Dieses Unterscheidungsvermögen oder der Kraftsinn (E. H. Weber) beruht an sich darauf, daß nach den Untersuchungen von Jacobj¹⁾ zwischen dem Zeitpunkt, in welchem der Willensimpuls für die Hebung in Tätigkeit tritt, und dem Moment, in welchem das Gewicht sich von der Unterlage abzuheben beginnt, eine gewisse Zeit vergeht, und daß das gehobene Gewicht um so schwerer erscheint, je größer diese Latenzzeit ist und umgekehrt. Wenn die Latenzzeit, die einem kleineren Gewichtszuwachs oder einer kleineren Gewichtsabnahme entspricht, unter einen gewissen Grenzwert herabgeht, so hört die Unterscheidung, ob von zwei nacheinander gehobenen Gewichten das eine leichter oder schwerer ist als das andere, auf. Der Alkohol verlängert die Latenzzeiten durch Lähmung centraler Innervationsgebiete, also auch die Latenzzeit kleiner Gewichtsunterschieden. Daher werden die letzteren unter seinem Einfluß anfangs besser unterschieden, als im normalen Zustande, und dadurch der Anschein einer erregenden Wirkung hervorgebracht. Wenn dann in den nächst höheren Graden der Alkoholwirkung nicht bloß die Fortleitung des Willensimpulses verzögert, sondern auch die psychischen Funktionen stärker gehemmt sind, so nimmt das Unterscheidungsvermögen wieder ab und sinkt allmählich erheblich unter die Norm (Jacobj, 1894).

Der Einfluß im letzteren Sinne machte sich bei den von Dreser und Reis²⁾ ausgeführten Augenmaßprüfungen von vornherein bemerkbar. Die Genauigkeit der Halbierung einer Linie durch das Augenmaß erfuhr unter dem Einfluß des Alkohols wie auch durch Chloralhydrat, Urethan und Morphin eine mehr oder weniger große Herabsetzung.

Kraepelin³⁾ schließt aus seinen Untersuchungen an Menschen, daß der Alkohol in kleineren Gaben die sensoriellen und

1) Jacobj, Unters. üb. den Kraftsinn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **32**. 49. 1893.

2) Reis, Über Augenmaßprüfungen unter dem Einfluß pharmakologischer Agentien. Diss. Bonn 1895.

3) Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.

intellektuellen Funktionen sogleich herabsetzt, die motorischen dagegen erst erregt und dann lähmt. Größere Gaben, von 30—45 g an, lähmen auch die motorischen Funktionen ohne vorherige Erregung. Dagegen muß hervorgehoben werden, daß motorische Erregungen keineswegs in allen Fällen vorhanden sind und daß, wo sie vorkommen, zu ihrer Erklärung der Fortfall psychischer Hemmungen ausreichend ist. Daß die Beseitigung der Hemmung nicht in allen Fällen motorische Vorgänge veranlaßt, hängt von individuellen Verhältnissen ab.

Noch weniger als in der psychischen Sphäre läßt sich an anderen Funktionen eine direkte Erregung durch den Alkohol nachweisen. Es kommen dabei vor allem die Circulations- und Respirationsorgane in Betracht.

Die Zunahme der Pulsfrequenz, die eine häufige Erscheinung nach Alkoholgenuß ist, hängt gar nicht von der Alkoholwirkung ab, sondern wird durch die Situation herbeigeführt, in der die alkoholischen Getränke gewöhnlich konsumiert werden. Sie ist Folge des lebhaften Gebahrens und bleibt nach den zuerst von Zimmerberg¹⁾ unter Ausschluß aller störenden Umstände ausgeführten Untersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers aus. Genaue Messungen, die Vonder Mühl und Jaquet²⁾ an 8 jungen, gesunden oder reconvalescenten Männern mittelst des Sphygmochronographen ausführten, haben dieses Resultat vollkommen bestätigt und ergaben, daß der Alkohol in Gaben von 30—100 ccm, in Form einer zwanzigprocentigen Mixtur genommen, wenn keine Zwischenfälle, wie Übelkeit und Brechneigung, eintreten, so gut wie wirkungslos auf das Herz und den ganzen Kreislauf ist.

Auch Versuche an Tieren haben ergeben, daß der Einfluß des Alkohols auf die Herztätigkeit ein verhältnismäßig geringer ist. Er bewirkt, wie die übrigen Stoffe dieser Gruppe, eine Herznarkose (vergl. oben S. 31). Aber wenn, wie oben (S. 35) erwähnt ist, vom Chloroform 100 und vom Äther 3600 Molecüle erforderlich sind, um gerade Stillstand des Froschherzens hervorzurufen, so bedarf es dazu vom Alkohol 19200 Molecüle,

1) Zimmerberg, Unters. üb. d. Einfluß des Alkohols auf die Tätigkeit des Herzens. Diss. Dorpat 1869.

2) Vonder Mühl und Jaquet, Zur pharmakol. Wirkung des Alkohols. Correspondenz-Blatt für schweiz. Ärzte. 21. 1891

also die fünffache, an Herzen von Katzen nach Loeb¹⁾ fast die achtfache Menge im Vergleich zu der des Äthers. Daher beträgt an höheren Tieren die Abnahme des Blutdrucks in der tiefen Alkoholnarkose, nach dem vollständigen Verschwinden sämtlicher Reflexe, nicht mehr als 15⁰/₀ (Zimmerberg²⁾). Auch dieses Sinken ist vielleicht mehr auf Rechnung der allgemeinen Muskeler schlaffung zu setzen, als von einer Herz- und Gefäßwirkung abhängig zu machen. Von einer erregenden Wirkung des Alkohols auf das Herz hat sich bei den Versuchen an Tieren mit einiger Sicherheit nichts nachweisen lassen. In den Versuchen von Bock, nach dem oben (S. 31) erwähnten Verfahren am isolierten Säugetierherzen, übten kleinere, nicht lähmend wirkende Gaben überhaupt keinen merklichen Einfluß aus.

Nach einem ähnlichen Verfahren beobachtete Newell Martin³⁾ stets eine bedeutende Abschwächung der Tätigkeit des Hundeherzens, wenn das Blut 0,5—1,0 % Alkohol enthielt, in den meisten Fällen auch bei 0,25 %. Die Versuche von Kochmann⁴⁾ nach dem Bock'schen Verfahren ergaben ebenfalls nur eine Verminderung der Herzarbeit. Nur Loeb fand an ausgeschnittenen Herzen von Katzen unter 11 Versuchen dreimal eine „deutliche Steigerung der Herzarbeit“. Doch sind die Versuche nach dem Langendorff'schen Verfahren angestellt, bei welchem an der Herzspitze mittelst eines Häkchens ein Faden befestigt ist, welcher die Herzbewegungen auf eine Mareysche Kapsel überträgt, so daß also die Herzarbeit dabei nicht gemessen wird.

*Unmittelbar nach der Injection von 3—5 cem Alkohol von 20 % in das Blut von Hunden und Kaninchen sah Kochmann im Durchschnitt eine Drucksenkung von 12 % und eine Pulsabnahme von 10 % eintreten, wonach der Druck stieg und die frühere Höhe um 8 % überschritt. Diese Drucksteigerung hielt 3—5 Minuten an und machte dann dem normalen Druck Platz. Hier handelt es sich um die bekannte Erscheinung, daß in die Venen eingespritzte Flüssigkeiten, Salzlösungen und anderes, während ihres Durchtritts durch das Herz anfangs ein kurz dauerndes Sinken des Blutdrucks hervorbringen, dem dann eine ebenfalls kurz dauernde compensatorische Steigerung folgt.

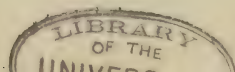
Die Turgescenz und Rötung des Gesichts wird, wie oben bereits angegeben, durch den Nachlaß des Tonus jenes Teils der Gefäßnervencentren bedingt, von welchem die Gefäße

1) Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**, 459. 1905.

2) a. a. O. oben S. 54.

3) Vergl. bei Bock, a. a. O. oben S. 31.

4) Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. XIII. 329. 1904.



der Haut und namentlich des Gesichts sowie auch des Gehirns innerviert werden. Der vermehrte Blutzufluß zur Körperoberfläche im Verein mit der Abstumpfung der Temperaturempfindung veranlassen ein Gefühl behaglicher Wärme, wenn infolge niederer Außentemperatur vorher eine Kälteempfindung lästig war. Also auch diese Wirkung des Alkohols, die von den Bewohnern kälterer Gegenden ganz besonders geschätzt wird und die der Laie am leichtesten als Folge einer Erregung aufzufassen geneigt ist, hängt nur von lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Gebiete ab. Doch kann die Erweiterung der Gehirngefäße so weit gehen, daß durch die Blutüberfüllung Erregungszustände an diesem Organ hervorgerufen werden.

Das Verhalten der Respiration unter dem Einfluß des Alkohols ist in den letzten Jahren mehrfach der Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.¹⁾ Es handelt sich dabei um die Frage, ob die an Menschen häufig nach dem Genuß alkoholischer Getränke vorkommende Steigerung der Respirationsfrequenz durch eine direkte Erregung der Atemcentren bedingt wird oder von Nebenumständen abhängig ist. Zu den letzteren gehören namentlich reflectorische Einwirkungen, durch welche die Respiration bekanntlich sehr leicht beeinflusst wird. Der Alkohol verursacht wohl eine locale Reizung, nirgends aber eine spezifische Erregung nervöser Funktionsgebiete. Daher ist es von vornherein unwahrscheinlich, daß er die Respirationscentren erregen soll. Wenn man bei den Versuchen an Tieren dennoch eine Steigerung der Respirationsfrequenz und eine Zunahme des Atemvolums beobachtet hat, so läßt sich das auf Reflexe zurückführen, die trotz aller Vorsicht bei der Einführung des Alkohols in den Magen oder bei der Injection unter die Haut so leicht entstehen. Auch bei der Einspritzung des Alkohols in das Blut kann infolge der Veränderung des letzteren durch die alkoholische Flüssigkeit eine Steigerung der Atmung zustande kommen, ohne daß dabei eine spezifische Erregung im Spiele zu

1) Vergl. Jaquet, Contribution à l'étude de l'action de l'alcool sur la respiration. Arch. de Pharmacodynamie. II. 107. 1895. Wilmanns, Die direkte Erregung der Atemcentra durch den Weingeist. Diss. Bonn 1897. Singer, Über die Beziehungen des Alkohols zur Atmungstätigkeit. Arch. internat. de Pharmacodynamie. VI. 493. 1899. Wendelstadt, Über die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen. Pflügers Arch. 76. 223. 1899.

sein braucht. Alle Umstände, auch das rasche Eintreten der Wirkung nach der Application des Alkohols, sowie die Inconstanz der Resultate, sprechen gegen eine spezifische Erregung der Respirationcentren durch den Alkohol.

Nicht unzweideutig sind auch die Resultate der ergographischen und myographischen Versuche über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit. Regelmäßig wurde eine Abnahme der normalen Muskelleistung beobachtet, der meist eine geringe und kurzdauernde Steigerung vorausging. Diese blieb jedoch am curarisierten Froschmuskel aus.¹⁾ Nach den ergographischen Versuchen von Kraepelin²⁾ wirkt der Alkohol auf schwere Muskelarbeit nicht erleichternd.

Aus den vorstehend mitgeteilten Tatsachen ergibt sich, daß eine direkt erregende Wirkung des Alkohols sich an keinem Organe nachweisen läßt, und daß man demnach auch seine Bedeutung als Genuß- und Arzneimittelnicht von einer solchen abhängig machen darf.

Im **Wein** kommen neben den Wirkungen des Alkohols auch die der Bouquetstoffe in Betracht, welche bei der Gärung entstehen und den Fuselölen des Branntweins entsprechen, seien diese letzteren nun an Geruch und Geschmack widerlich, wie im Kartoffelbranntwein, oder angenehm wie im Cognac, Rum und Arrac. Manche Weine bewirken wegen der besonderen Beschaffenheit ihrer Bouquetstoffe stärker als der Alkohol eine Erweiterung der Gefäße des Gesichts und wohl auch der Gehirnhäute, sie gehen, wie man zu sagen pflegt, in das Blut. Zu diesen Weinen gehören die bouquetreichen Nahe- und rheinhessischen Weine, z. B. der Scharlachberger, sowie die Frankenweine und manche Lagen der Rheinpfalz. Solche Weine verursachen leicht Gehirncongestion, von denen das Kopfweh abhängt, welches ihrem unvorsichtigen Genuß zu folgen pflegt.

Abgesehen von diesen Veränderungen der Blutcirculation im Gehirn, die indirekt Erregungszustände veranlassen können (vgl. oben S. 52 f.), wirkt auch der Wein beruhigend auf das Centralnervensystem. Es handelt sich dabei um die schwächsten, mehr fühlbaren als sichtbaren Grade seiner Wirkung. Seine

1) Literatur bei Scheffer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **44**. 24. 1900.

2) Kraepelin, Neuere Untersuchungen über die psychischen Wirkungen des Alkohols. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1899.

Bedeutung als Genußmittel besteht nicht, wie man früher geglaubt hat, darin, daß die Gehirntätigkeiten Anregung und verstärkte Impulse empfangen, sondern beruht darauf, daß gesteigerte Empfindungen, wie sie bei nervösen Personen vorkommen, merklich herabgestimmt und die Empfänglichkeit für äußere Eindrücke und die Empfindlichkeit gegen die eigenen psychischen Zustände deutlich abgeschwächt werden. Schon mäßige Mengen guten Weines vermögen deshalb Unlust, Verdruß und Sorgen zu mildern, trübe Stimmungen zu verscheuchen und das Gefühl von Ermüdung und Abspannung zu unterdrücken.

Auch die wohltätigen Folgen der Anwendung des Weines bei Kranken und Reconvalescenten sind im wesentlichen auf diese beruhigenden Wirkungen zurückzuführen. Von einer Anregung und Verstärkung der Empfindungen und einzelner psychischer Funktionen bei Kranken wird wohl niemand einen besonderen Nutzen erwarten. Man sucht im Gegenteil diese Gebiete, die sich gewöhnlich in einem Zustand erhöhter Empfindlichkeit befinden, vor jeder Erregung möglichst zu schützen, und hält daher auf das sorgfältigste alle stärkeren Reize der Außenwelt vom Kranken fern. Diese Bemühungen werden durch die gelinde Narkose unterstützt, die der Weingenuß herbeiführt. Er besänftigt das durch die Krankheit empfindlich gewordene Nervensystem, läßt Krankheit und Schwäche weniger unangenehm empfinden und begünstigt dadurch die Bedingungen für die körperliche und geistige Ruhe, die belebend und erfrischend wirkt. Dabei ist aber zu beachten, daß diese wohltätige Wirkung nicht lange dauert und deshalb immer wieder von neuem hervorgerufen werden muß. Wenn das zu oft und zu lange Zeit hindurch geschieht und wenn die Wirkung etwas zu stark ist, sich den rauschartigen Zuständen nähert, so kann nach ihrem Aufhören ein verstärkter Grad von „Nervosität“ eintreten.

Endlich ist die Bedeutung des Weines als reines Genußmittel auch in Krankheiten nicht hoch genug anzuschlagen. Es erscheint sogar zweifelhaft, ob er in anderer Weise, z. B. subcutan beigebracht, in allen Fällen die gleiche oder überhaupt eine belebende Wirkung haben würde. Durch die Empfindungen, die der vom Geruch und Geschmack abhängige Genuß vermittelt, und durch jene allerleichtesten Grade der Narkose werden vermutlich zahllose reflectorische Vorgänge

der verschiedensten Art einerseits veranlaßt und andererseits außer Tätigkeit gesetzt, so daß dadurch allein infolge der Summierung der Effecte ein gewaltiger Einfluß auf den Ablauf einer Krankheit ausgeübt werden muß.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob und wie der Wein bei Herzschwäche nützlich ist, weil man es im besten Falle lediglich mit empirischen Sätzen zu tun hat, die, selbst wenn sie richtig sind, keinen Aufschluß über die Natur des Zustandes geben, der durch die Wirkung des Weines beseitigt werden soll.

Wenn die gesunkene Herztätigkeit „gehoben“ werden soll, so weiß man in der Regel nicht, welche krankhaften, der Herzschwäche zugrunde liegenden Veränderungen den Angriffspunkt der Wein- oder Alkoholwirkung bilden. Es kann ein Gefäßkrampf, welcher der Entleerung des Herzens einen großen Widerstand entgegensetzt, durch die lähmende Wirkung der Weinbestandteile auf die Gefäßnerven beseitigt oder die Blutverteilung im allgemeinen in günstiger Weise verändert werden. In anderen Fällen handelt es sich vielleicht um die Verminderung eines zu starken Tonus der Hemmungsnerven des Herzens oder um die Linderung eines Reizzustandes der motorischen Herzganglien, der, wie die elektrische Reizung, die Pulsationen frequent und oberflächlich macht.

Die Indication für die Anwendung des Weines als „belebendes, anregendes und stärkendes“ Mittel ist eine ganz allgemeine. Wo man in acuten und chronischen Krankheiten eine stärkere Wirkung auf das Nervensystem wünscht, da wählt man die schwereren Südweine, welche in 100 ccm 14–18 g Alkohol enthalten. In solchen Fällen pflegt man auch subcutane Injectionen von Äthyläther zu machen. Soll der Wein mehr die Bedeutung eines Genußmittels haben, so sind die deutschen und französischen Rot- und Weißweine mit einem Alkoholgehalt von 10–12%, d. h. 8,0–9,5 g in 100 ccm, vorzuziehen; von den letzteren die bouquetärmeren namentlich in fieberhaften Krankheiten, die ersteren da, wo chronisch-katarrhalische Zustände der Verdauungsorgane eine gelinde adstringierende Wirkung erwünscht erscheinen lassen. In jedem Falle aber müssen es gute Naturweine sein.¹⁾

Fast zu allen Zeiten waren verschiedene Kräuterbranntweine verbreitete und beliebte Volksmittel bei äußeren und

1) Vergl. Schmiedeberg, Über Naturwein und Kunstwein, eine diätetische Studie. Leipzig 1900.

inneren Leiden. Abgesehen vom Wein wird der Alkohol in neuester Zeit auch von ärztlicher Seite mehr als vorher in den verschiedensten Fällen zur Anwendung empfohlen, namentlich in Form der Edelbranntweine Cognac, Rum und Arrac.

Hauptsächlich sucht man durch den Alkohol die Ernährung und den Stoffwechsel zu bessern, indem man von der Annahme ausgeht, daß er einerseits die Absonderung des Magensaftes steigert und dadurch die Verdauung begünstigt und andererseits Kohlenhydrate und Fett zu ersetzen und dem entsprechend bei seiner Verbrennung als wärmebildendes Material eine Eiweißspargung zu bewirken im Stande sei. Auf diese eiweißsparende Wirkung legt man gegenwärtig ein großes Gewicht. Dadurch soll er auch bei der Ernährung von Diabetikern von Nutzen sein, indem er die Ammoniak-, Aceton- und Zuckerausscheidung vermindere (Benedikt und Török, 1906). Jedoch beruht diese Auffassung auf einer unzutreffenden Deutung des Einflusses des Alkohols auf die Stoffwechselvorgänge.

Seit der Begründung der Methoden für quantitative Stoffwechseluntersuchungen hat man zahlreiche Versuche an Menschen und Tieren über den Einfluß des Alkohols auf die Bildung und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte ausgeführt. Aber diese Versuche haben für die Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme keine unter sich übereinstimmenden und auf eine einfache Gesetzmäßigkeit zurückzuführenden Resultate ergeben. Während die Mehrzahl der Experimentatoren, welche die Kohlensäureausscheidung untersuchten, eine Verminderung derselben fand, beobachtete die Mehrzahl derjenigen, welche die Sauerstoffaufnahme bestimmten, eine Steigerung der letzteren. Fast übereinstimmend wird dagegen eine Verminderung der Harnstoffausscheidung angegeben. Sicher ist, daß der Alkohol als Nährstoff, wie Kohlenhydrate und Fett, keine nennenswerte Rolle spielen kann. Er wird im Organismus nur sehr langsam verbrannt, so daß ein Teil durch die Lungen, ein größerer durch den Harn ausgeschieden wird. Wenn im Organismus gleichzeitig Kohlenhydrate, z. B. Zucker, und Alkohol enthalten sind, so werden die ersteren leicht verbrannt und decken den Bedarf an stickstofffreiem Nährmaterial ausreichend, und es kommt nicht in Betracht, ob daneben noch ein wenig Alkohol verbrannt wird oder nicht. Bei unzureichender Ernährung des Organismus mit Fett und

Kohlenhydraten wäre der Alkohol nicht nur ein unzweckmäßiges, sondern auch ein in vielen Fällen schädliches Ersatzmittel.

Wenn durch den Alkohol die Stickstoffausscheidung im Harn vermindert wird, so handelt es sich dabei nicht um eine Eiweißsparung in dem Sinne, daß der Alkohol als stickstofffreies Nahrungsmittel eine Rolle spielen kann. Es ist vielmehr sicher, daß dieser Einfluß auf den Stoffwechsel kein direkter ist, sondern als Folge seiner Wirkungen auf das Nervensystem, die Respiration und Circulation und vielleicht auch auf die Verdauung aufgefaßt werden muß.

Die zuerst von Duméril und Demarquay (1848), dann namentlich von Lallemand, Perrin und Duroy (1860), von Perrin (1864), von Buchheim und Sulzynski (1865), S. Ringer und Rickards (1866) und später von zahlreichen anderen Experimentatoren, wie Bouvier (1869, 1872), Obernier (1869), Mainzer (1871), Daub (1874), Harnack und Laible (1905), an gesunden und fiebernden Menschen und an Tieren ausgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß der Alkohol die Körpertemperatur herabsetzt, indem er sowohl die Wärmebildung vermindert, als auch die Wärmeabgabe nach außen vermehrt. Schon nach Gaben von 1,5—3,0 g pro kg Körpergewicht macht sich diese Wirkung an Warmblütern bemerkbar (Harnack und Laible, 1905). Nach größeren Gaben, namentlich wenn sie eine stärkere Narkose hervorbringen, sinkt zwar die Körpertemperatur recht bedeutend, doch ist dies hauptsächlich eine Folge der allgemeinen Narkose, in welcher auch das Vermögen der Wärmeregulation vermindert und schließlich fast aufgehoben wird. Schwer betrunkene Personen, die im Freien liegen bleiben, können infolgedessen bei wenig niederen Außentemperaturen geradezu erfrieren, bei welchen normale Menschen ohne Schaden, ja ohne von der Kälte überhaupt zu leiden, schlafen dürfen. Aus diesen Tatsachen läßt sich mit Sicherheit schließen, daß auch der Einfluß des Alkohols auf die Wärme- und Temperaturverhältnisse des Organismus in derselben Weise indirekt zustande kommt, wie die Verminderung der Stickstoffausscheidung.

Während früher der Gebrauch der alkoholischen Getränke, selbst der des Weines, in acuten fieberhaften Entzündungskrankheiten für schädlich galt, wurde in neuerer Zeit der Alkohol

in Form des Cognacs und gewöhnlichen Branntweins namentlich von englischen und französischen Ärzten bei Lungenentzündungen und Gelenkrheumatismus empfohlen. Um ein Fiebermittel im Sinne der Chinin-, Antipyrin- oder Salicylsäuregruppe handelt es sich dabei nicht. Wenn also der Alkohol auch kein Fiebermittel ist, so kann doch ein Glas starken Branntweins, unmittelbar nach schweren Verwundungen gereicht, durch die Abstumpfung des Empfindungsvermögens und der Reflexempfindlichkeit gelegentlich großen Nutzen stiften und besonders auf das subjective Befinden der Kranken von wohlthuendem Einfluß sein.

In Form von Injectionen und Verbänden spielt der Alkohol neuerdings eine bedeutende Rolle **bei der Behandlung von Entzündungen** und anderen Erkrankungen der verschiedensten Organe. Man nimmt wohl auch an, daß dadurch die sogenannten „Toxine“ in ihrer Wirkung gehemmt werden. Allein es handelt sich dabei um die local nutritiv reizende Wirkung des Alkohols, durch welche, wie z. B. durch das Jod, die Resorption krankhafter Produkte begünstigt wird und die Gewebe durch verstärktes Bindegewebswachstum resistenter und stabiler gemacht werden.

Das **Aceton**, welches sich im diabetischen Harn findet und aus dem Acetessigester entsteht, wirkt auf das Centralnervensystem sehr ähnlich und nicht stärker, eher schwächer wie der Alkohol. Bei Menschen bringen 15—20 g nach Aufnahme in den Magen keine oder nur sehr schwache Wirkungen hervor. An Hunden bleiben in den Magen eingeführte Gaben von 1 g pro kg Körpergewicht ohne jede Wirkung, 4 g verursachen nur Störungen der Bewegung und erst 8 g pro kg sind tödlich (Albertoni, 1884).

Bei der sog. **chronischen Alkoholvergiftung** handelt es sich nicht um eine eigentliche Vergiftung, die nur so lange andauert, als das Gift fortwirkt, sondern um Krankheiten, die durch den Alkohol veranlaßt sind und nach seiner Ausscheidung aus dem Organismus nicht aufhören. Wie alle Stoffe, welche eine nutritive Reizung verursachen, ruft auch der Alkohol bei längerer Einwirkung Bindegewebswucherungen hervor, und zwar mit großer Leichtigkeit.¹⁾ So entstehen neben dem

1) C. Schwalbe, Über die narbenbildende, Cirrhose, Sklerose erzeugende Eigenschaft des Alkohols. Virch. Arch. **85**. 172. 1881.

chronischen Katarrh Verdickungen der Magenwandung. Nach der Resorption gelangt der Alkohol durch die Pfortader zunächst in die Leber und wird dann teilweise durch die Nieren ausgeschieden. Dadurch entstehen bei Säufern vorzugsweise an diesen Localitäten durch direkte nutritive Reizung Bindegewebswucherungen, die das Wesen der Pylephlebitis, Cirrhose und Schrumpfniere bilden. Wenn ähnliches als Pachymeningitis auch an den Gehirnhäuten vorkommt, so kann man als Ursache das Stagnieren alkoholhaltigen Blutes in den venösen Sinus ansehen. Auch die Erkrankungen des Centralnervensystems und der Nervenfasern bei dem chronischen Alkoholismus, mit Einschluß der Psychosen, sind auf nutritive Störungen mit nachfolgenden degenerativen Vorgängen zurückzuführen. Bei Pferden und Hunden in tiefer Narkose fand Schulinus¹⁾ in der Leber in einzelnen Versuchen mehr als 0,6% Alkohol. Dies ist an sich eine geringe Menge, deren Effect sich durch lange Zeit summieren muß, um jene Veränderungen hervorzubringen. Mäßige Mengen von Alkohol können täglich ein ganzes Leben hindurch genossen werden, ohne daß solche Erkrankungen als Folgen auftreten.

Bei der chronischen Alkoholvergiftung wird durch die nutritive Reizung nur das Bindegewebe dauernd vermehrt, während die parenchymatösen zelligen Gewebelemente dabei erst wuchern, dann in ihrer Ernährung gehemmt werden und schließlich zugrunde gehen.

Dem entsprechen auch die Resultate, welche Fühner²⁾ bei seinen Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Alkohole auf die Entwicklung von Seeigeleiern erhielt. Er fand, daß Äthylalkohol von 5% einen Reiz auf die Zellen ausübt und sie zu Teilungen anregt, während in den höheren Concentrationen keine Teilungen stattfinden. Inbezug auf die Lähmung der Zelltätigkeit ist für die normalen Alkohole mit unverzweigter Kette jedes folgende Glied dreimal so wirksam, als das vorhergehende. Die Glieder mit verzweigter Kette und die secundären Alkohole scheinen weniger wirksam zu sein als die normalen, der Methylalkohol dagegen wirksamer, als jenem Gesetz entspricht.

Von den verschiedenen Graden der **acuten Alkoholvergiftung** haben der Rausch und die Trunkenheit mehr ein ethisches als praktisch toxikologisches Interesse. Selbst eine tiefe Narkose kann längere Zeit andauern, ohne gefährlich zu werden.

1) a. a. O. oben S. 23.

2) Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 69. 1904.

weil der Alkohol, wie oben (S. 54) angegeben ist, auf die Circulationsorgane noch schwächer als der Ather wirkt.

Die Gefahr der acuten Alkoholvergiftung beginnt erst, wenn die Funktionsgebiete des Mittelhirns und des verlängerten Marks mit Einschluß der blutdruckbeherrschenden Gefäßnervencentren tiefer ergriffen werden, wenn also die Narkose in Collaps übergeht. Die Turgescenz und Rötung des Gesichts (vergl. oben S. 55) verschwinden, dieses und die Haut werden blaß und kalt, die Respiration aussetzend und stoßweise, die Herzschläge schwach, der Puls klein und leer. Die Gefahr ist in diesem Stadium eine sehr große, weil die Verbrennung und Ausscheidung des Alkohols unter diesen Umständen sicherlich mindestens sehr eingeschränkt sind.

Auch auf Parasiten und Fäulnißorganismen üben die Stoffe dieser Gruppe eine energische Wirkung aus. Niedere, mit einem Nervensystem ausgerüstete Tiere, z. B. Insekten, werden narkotisiert, einfache Protoplasmagebilde getötet. Man hat früher den Methylalkohol (Lippmann, 1834) und in neuerer Zeit das Chloroform gegen Bandwürmer empfohlen und angewendet. Doch können diese Mittel durch locale Reizung des Magens schaden und gelangen auch nicht tief genug in den Darm hinunter, um eine sichere Wirkung zu verbürgen.

Abgesehen von der auf Wasserentziehung beruhenden conservierenden Wirkung des concentrirten Alkohols sind die hierher gehörenden Stoffe auch direkt starke Antiseptica. Fleisch, welches Augend (1851) in festverschlossenen Flaschen aufbewahrte, in die einige Tropfen Chloroform gegossen waren, widerstand der Fäulniß vollkommen. Tötet man nach Clemens (1852) Tiere unter einer gut schließenden Glasglocke mit Chloroformdampf und läßt sie unter der Glocke liegen, so tritt keine Fäulniß ein.

In neuerer Zeit hat namentlich das **Jodoform** bei der chirurgischen Wundbehandlung eine ausgedehnte Anwendung gefunden. Es erzeugt keine typische Narkose, sondern eine schwerere Form der Geistesstörung, deren Symptome in Unruhe, Beängstigung, Kopfschmerz, Zittern, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Gedächtnisschwäche, Delirien, Hallucinationen, Melancholie und Tobsucht bestehen. An Tieren verursacht es nach innerlichen Gaben geringe allgemeine Anästhesie und Schlaf, krampfhaft Contracturen der Extremitäten und Tetanus.

Nach großen Gaben treten Erbrechen, dysenterische Stühle, Albuminurie und Hämaturie ein. Es wirkt auch stark lähmend auf das Herz, namentlich auf die motorischen Ganglien desselben, ähnlich wie nach Harnack und Witkowski¹⁾ der, Jodal genannte, Monojodaldehyd, dessen Verhalten am Froschherzen sie genauer untersucht haben.

Die antiseptischen Eigenschaften teilt das Jodoform mit den übrigen Halogenverbindungen dieser Gruppe. Doch wird vermutlich die Wirkung durch abgespaltenes Jod in bedeutendem Maße verstärkt. Dieser Umstand, sowie die Schwerlöslichkeit und geringe Flüchtigkeit des Jodoforms bedingen seine Bedeutung als locales Antisepticum, das in Form von Streupulvern in Mengen appliciert werden kann, die für einen längeren Zeitraum zur Desinfection ausreichen. Von Wunden aus wird es zwar langsam, aber bei übermäßiger Anwendung an ausgedehnten Localitäten in genügenden Quantitäten resorbiert, um die angegebenen schweren Vergiftungserscheinungen hervorzubringen. Diese hängen von dem Jodoform selbst ab, während die zuweilen beobachteten Exantheme auf das abgespaltene und im Blute in Form von Alkali- oder Albuminverbindungen enthaltene Jod zurückzuführen sind. Nach längerem Gebrauch von Jodoform an Geschwürsflächen hat man das Auftreten von Blut, Eiweiß und Fibrineylindern im Harn beobachtet.

Wegen der Vergiftungen, die das Jodoform bei seiner Anwendung an ausgedehnten Wundflächen hervorbringt, sowie auch wegen seines unangenehmen Geruchs hat man sich vielfach bemüht, es durch andere jodhaltige Substanzen zu ersetzen, allein bisher ohne besonderen Erfolg. Die Jodsubstitutionsprodukte der aromatischen Reihe sind nicht wirksamer als die jodfreien Verbindungen, wohl deshalb nicht, weil in ihnen das Jod sehr fest gebunden ist. Von anderen Jodverbindungen hat man für diesen Zweck das Tetraiodäthylen (Dijodoform), Dithymoldijodid (Aristol), das Tetraiodpyrrol oder Jodol, C_4HJ_4N , das haltbarere Coffeïniodol und manches andere ohne besseren Erfolg angewendet. Auch hat man versucht, den Geruch des Jodoforms zu unterdrücken, indem man es mit anderen Substanzen, z. B. mit Thymol, Paraformaldehyd,

1) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 11. 1. 1879.

Hexamethylentetramin, vermischte und diesen Mischungen besondere Namen gab (Anozol, Ekajodoform, Jodoformin). Dabei ist aber nicht zu vergessen, daß der Geruch durch solche Zusätze nicht beseitigt, sondern höchstens verdeckt wird.

In neuester Zeit ist von den Stoffen der Alkohol- und Chloroformgruppe der **Formaldehyd** (HCHO) unter den Namen Formal, Formol oder Formalin seiner stark antiseptischen Wirkungen wegen in den Vordergrund getreten. Er ist in Form einer wäßrigen Lösung von 35% in die Pharmakopoe aufgenommen. In einer Concentration von 0,1—0,2% wirkt er völlig sterilisierend auf Bakterien, auch auf Milzbrand- und Diphtheriebacillen. Zur Vernichtung der Sporen sind größere Concentrationen erforderlich. Dagegen unterdrückt er die Entwicklung von Bakterien noch in einer Verdünnung von 1:50000 (Wortmann, 1894)¹⁾. Bei wiederholter und andauernder Einwirkung sind wohl noch größere Verdünnungen ausreichend. Deshalb ist die Empfehlung von Cervello²⁾ sehr beachtenswert, Kranke, die an Tuberkulose leiden, sich in Räumen aufhalten zu lassen, in welchen Formaldehyddämpfe in geeigneter Weise entwickelt werden.

1. Erfrischungsmittel, Analeptica der alten Pathologen.

1. **Alcohol absolutus**, absoluter Alkohol. Enthält ungefähr 0,5% Wasser.

2. **Spiritus**, Weingeist. Enthält 90—92 Vol. % oder in 100 cem 71,1—73,7 g Äthylalkohol. Spec. Gew. 0,830—0,834.

3. **Spiritus dilutus**, verdünnter Weingeist. Enthält 68—69 Vol. % oder in 100 cem 53,7—54,5 g Alkohol. Spec. Gew. 0,892—0,896.

4. **Spiritus e Vino**, Franzbranntwein, Cognac. Destillationsprodukt des Weines; wird aber wohl nur selten echt zu beschaffen sein. Enthält in 100 cem 46—50 g Alkohol.

5. **Vinum**, Wein. Deutsche und ausländische, weiße und rote, namentlich auch süße Weine aus dem Saft der Traube.

6. **Spiritus aethereus**, Ätherweingeist, Hoffmannstropfen. Äther 1, Weingeist 3. Gaben innerlich 1,0—2,0; subcutan 0,5—1,0.

7. **Aether aceticus**, Essigäther, Essigester. Siedep. 74—76° C. In 10 Wasser löslich.

1) Über Desinfection durch Formaldehyd vergl. Hess, Der Formaldehyd. Marburg 1901.

2) Cervello, Archivio di Farmacol. e Terap. 7. 209. 261. 1899.

2. Schlafmittel, Hypnotica.

8. **Paraldehydum**, Paraldehyd. Farblose, eigentümlich unangenehm riechende Flüssigkeit, welche sich in dem 8 fachen Volum Wasser (12:100) löst und beim Erwärmen dieser Lösung sich zum Teil daraus wieder ausscheidet. Anwendung in Form der wäßrigen Lösung mit verschiedenen Geschmacks- und Geruchscorrigentien. Gaben als Schlafmittel 3–4 g—5,0!, täglich 10,0! Wenn die kleineren Gaben nicht Schlaf herbeiführen, so tun es in der Regel auch die Maximalgaben der Pharmakopoe nicht.

9. **Amylenum hydratum**, Amylenhydrat, tertiärer Amylalkohol. Farblose, brennend schmeckende, in 8 Wasser (12:100) lösliche Flüssigkeit. Gaben 1,0–2,0—4,0!, täglich 8,0!

*10. **Urethanum**, Urethan, Carbaminsäure-Äthylester. In Wasser in allen Verhältnissen lösliche, sich fettig anfühlende, schwach ätherisch riechende Kristalle. Gaben als Schlafmittel 1,0–3,0 g in wäßriger Lösung. Größere Mengen wirken in der Regel nicht stärker schlafmachend.

11. **Sulfonalum**, Sulfonal, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$. Farblose, geschmack- und geruchlose Kristalle, die sich in 500 kaltem und 15 heißem Wasser lösen. Gaben 1,0–2,0!, täglich 4,0!

12. **Trionalum**, Trional, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$; in der Pharmakopoe Methylsulfonal genannt. In 320 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 1,0–2,0!, täglich 4,0!

13. **Chloralum hydratum**, Chloralhydrat, Trichloraldehydhydrat. Bei 58° schmelzende, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle. Gaben 1,0–3,0!, täglich 6,0!

14. **Chloralum formamidatum**, Chloralformamid. Farblose, in 20 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 4,0!, täglich 8,0!; überflüssig (vergl. oben S. 43).

3. Betäubungsmittel, Anästhetica.

15. **Äther**, Äther, Äthyläther (Schwefeläther). Siedep. 35° C. Spec. Gew. 0,720. Entzündet sich ungemein leicht in der Nähe einer Flamme und explodiert in Dampfform mit Luft gemischt. Gaben innerlich 0,1–0,5–1,0; subcutan 0,5–1,0.

16. **Äther pro narcosi**, Äthyläther für die Narkose. Superoxyd-freier Äther, welcher die Respirationsorgane weniger reizt.

17. **Chloroformium**, Chloroform. Siedep. 60–62° C. Spec. Gew. 1,485–1,489. Es darf beim Schütteln mit Wasser an dieses keine Salzsäure abgeben und concentrirte Schwefelsäure binnen einer Stunde nicht bräunen. Eine eigenartige, bei den jetzigen Präparaten selten vorkommende Zersetzung unter dem Einfluß des Lichtes ist leicht an dem Auftreten des erstickend riechenden Chlorkohlenoxyds (CCl_2O) zu erkennen. Dieses Gas bildet sich auch neben Salzsäure regelmäßig, wenn im geschlossenen Raume in der Nähe größerer Flammen bedeutendere Mengen von Chloroform verdunsten, wie es z. B. das Operieren bei

Gaslicht erfordert. Kunkel konnte es (1890) unter diesen Bedingungen nicht nachweisen. — Als Verunreinigungen kommen insbesondere die gechlorten Produkte der Methan- und Äthanreihe in Betracht. Doch wirken sie selber wie das Chloroform. Nur das Tetrachlormethan (CCl_4) wäre nicht zu vernachlässigen, weil es stärker lähmend auf das Herz wirkt als das Chloroform (Simpson, 1866, u. a.) Sein Nachweis kann auf den Siedepunkt (77°), das spezifische Gewicht (1,629) und die Unveränderlichkeit beim Behandeln mit Kalilauge gegründet werden.

Die Maximalgaben der Ph. Germ. IV., **0,5!**, täglich **1,5!**, sind überflüssig, weil die innerliche Anwendung zwecklos ist, leicht schädlich werden könnte und deshalb geradezu als Kunstfehler betrachtet werden müßte (vergl. oben S. 22. u. 41f.).

18. **Bromoformium**, Bromoform, chloroformartige Flüssigkeit. Siedep. $148-150^\circ \text{C}$. Es läßt sich damit keine therapeutische Indication in zweckmäßiger Weise erfüllen.

19. **Aether bromatus**, Äthylbromid, $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$. Farblose, ätherisch riechende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit. Siedep. $38-39^\circ \text{C}$.

4. Desinfektionsmittel, Antiseptica.

20. **Formaldehydum solutum**, Formol, Formalin. Stechend riechende Flüssigkeit, welche 35 % des gasförmigen Formaldehyds, HCHO , in Wasser gelöst enthält. Auch das kristallinische, in Wasser fast unlösliche Trioxymethylen (HCHO)₃ wirkt stark antiseptisch.

21. **Jodoformium**, Jodoform, CHI_3 . Gelbe, in Wasser unlösliche, unangenehm riechende Kristallblättchen. Gaben innerlich bis **0,2!**, täglich **0,6!**

22. **Benzinum Petrolei**, Petroleum depuratum. Die zwischen $50-75^\circ \text{C}$. siedenden Bestandteile des Petroleums.

2. Gruppe des Amylnitrits.

Zu dieser Gruppe gehören vor allem die Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe, von denen der Äthylester in dem Spiritus Aetheris nitrosi enthalten ist. Die Wirkung dieser Verbindungen hängt im wesentlichen von dem Salpetrigsäure-Componenten ab. Die von Kohlenwasserstoffgruppen bedingte Nar-kose tritt in den Hintergrund, während der lähmende Einfluß auf die kleineren arteriellen Gefäße, namentlich der Haut, ein außerordentlich mächtiger ist.

Eine hervorragendere praktische Bedeutung hat gegenwärtig nur der Amylester, das sogenannte **Amylnitrit**. Das gebräuchliche käufliche Präparat besteht aus α - und β -Amylnitrit und enthält außerdem Isobutyl-nitrit, welches stärker auf die

Gefäße wirkt, als das reine, aus der α - und β -Verbindung bestehende Amylnitrit¹⁾.

In einer Menge von wenigen Tropfen eingeatmet, verursacht das käufliche Amylnitrit bei Menschen, besonders wenn sie dazu disponiert sind, eine flammende Röte und ein lebhaftes Hitzegefühl im Gesicht. Die Rötung erstreckt sich auch auf die Ohren, dann auf den Hals und bei stärkerer Wirkung auf die Brust. Dieser verstärkte Blutzufluß hängt, wie bei den Stoffen der vorigen Gruppe, von einer hochgradigen Gefäßerweiterung ab, als Folge einer Lähmung der Ursprünge der Gefäßnerven. Eine Erregung gefäßerweiternder Nerven als Ursache dieser Erscheinung anzunehmen, liegt kein Grund vor. Kurz nach Beginn der Amylnitritinhalation erfolgt nach Versuchen an trepanierten Kaninchen auch eine bedeutende Erweiterung der Gefäße der Gehirnhäute, also zugleich mit denen des Gesichts, wie sie von Schüller und von Jolly und Schramm²⁾ nachgewiesen ist. Auch die Gefäße des Gehirns werden erweitert. Da zu Beginn der Amylnitritinhalation der Blutdruck noch nicht erniedrigt ist, die übrigen Gefäßgebiete, namentlich die der Unterleibsorgane, demnach noch nicht erweitert sind, so folgt daraus, daß die Gefäße des Gehirns und seiner Häute sich wie die des Gesichts verhalten.

Diese Gefäßwirkung, die kein Sinken des Blutdrucks veranlaßt, bleibt zunächst auf die genannten Localitäten beschränkt und ist von einer starken Zunahme der Pulsfrequenz und einem Gefühl des Klopfens insbesondere in den Schläfenarterien begleitet. Es handelt sich bei der ersten Erscheinung um eine lähmende Wirkung auf die centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern (Filehne³⁾; S. Mayer und Friedrich⁴⁾), so daß der Effect ein ähnlicher ist, wie nach der Vagusdurchschneidung an

1) Vergl. Brunton and Bokenham, Note on the effect of Amylnitrite. Chemical Papers from the Research Laboratory. Pharmaceutical Society of Great Britain. Vol. I. p. 32. London 1892. Cash and Dunstan, The physiolog. Action of the Nitrites of the Paraffine Series considered in connection with their Chemical Constitution. *ibid.* Vol. I. p. 40.

2) Vergl. Schramm, Über die Wirkungen des Amylnitrits insbesondere bei Melancholie. Straßburger Diss. Berlin 1874. S. 7—11.

3) Filehne, Pflügers Arch. **9**. 470. 1874.

4) S. Mayer u. Friedrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **5**. 55. 1876.

Hunden: Zunahme der Pulsfrequenz und Steigerung des Blutdrucks. Bald beginnt indes bei der weiteren Zufuhr von Amylnitrit, wie Versuche an Tieren ergaben, der Blutdruck zu sinken, weil auch in anderen Gebieten die arteriellen Gefäße allmählich eine Erweiterung erfahren und schließlich vollständig erschlaffen.

Brunton¹⁾ konnte nach vorheriger Halsmarkdurchschneidung durch das Amylnitrit noch ein weiteres Sinken des Blutdrucks herbeiführen, so daß außer der Lähmung der Gefäßnervenursprünge auch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen zur Erschlaffung der letzteren beiträgt, während ein Einfluß auf das Herz als Ursache der Drucksenkung ausgeschlossen erschien. Bock²⁾ fand letzteres am isolierten Säugetierherzen bestätigt.

Eine Abnahme der Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven und Skelettmuskeln läßt sich an vergifteten Tieren nicht nachweisen. Dagegen werden die Muskeln sowohl bei direkter Application des Amylnitrits (Wood, 1871), als auch bei Einwirkung seiner Dämpfe (Pick, 1874) gelähmt.

Die übrigen Vergiftungserscheinungen an Menschen bestehen in Schwindel, leichter Narkose, beschleunigter und erschwerter Respiration und Convulsionen.

Beisubcutaner Injection von Amylnitrit treten an Kaninchen reichliche Mengen von Zucker im Harn auf (F. A. Hoffmann³⁾). Amylacetat dagegen bringt weder bei Inhalation noch bei subcutaner Injection Glykourie hervor (Atkinson⁴⁾).

Bei fortschreitender Vergiftung entwickeln sich nach Versuchen an Tieren tiefgreifende Veränderungen des Blutes, die davon abhängen, daß das Amylnitrit im Organismus unter Freiwerden von salpetriger Säure zersetzt wird, und daß letztere eine Umwandlung des Hämoglobins der Blutkörperchen in Methämoglobin verursacht. Der Tod wird infolge dieser Blutveränderung herbeigeführt.

Das Blut nimmt eine schokoladebraune Färbung an, verliert die Fähigkeit, Sauerstoff einerseits zu binden und andererseits leicht abzugeben und liefert braune Blutfarbstoffkristalle, welche das Spectrum des Nitritblutes zeigen (Gamble, 1868). Diese Veränderungen, die ohne

1) Brunton, Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 1869. 285.

2) a. a. O. oben S. 31.

3) Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1872. 746.

4) Atkinson, Journ. of Anat. and Physiol. 22. 362. 1897.

Zerstörung der Blutkörperchen auftreten, beruhen auf einer durch die salpetrige Säure bedingten Bildung von Methämoglobin, welches bei schwächeren Vergiftungen nach einiger Zeit wieder in das Oxyhämoglobin zurückverwandelt wird (Giacosa, 1879). Auch jene braunen Kristalle bestehen vermutlich aus Methämoglobin, das seitdem von Hüfner (1882) in reinem Zustande kristallisiert erhalten ist.

Die Methämoglobinbildung im Blute wird nicht nur durch oxydierende, sondern auch durch reducierende, sowie durch zahlreiche weder oxydierende noch reducierende Stoffe veranlaßt und ist deshalb noch ganz rätselhaft. Am leichtesten tritt sie nach solchen Giften auf, welche auf den Blutfarbstoff einwirken, ohne das Stroma der Blutkörperchen zu verändern (Dittrich¹⁾).

Nach den unter Hüfners Leitung ausgeführten Untersuchungen v. Zeyneks²⁾ wird bei der Überführung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin durch Ferricyankalium Sauerstoff frei. Es entsteht also aus dem ersteren unter dem Einfluß des Ferricyankaliums zunächst Hämoglobin, aus dem dann vielleicht durch Bildung von 2 OH-Gruppen Methämoglobin hervorgeht, während der Sauerstoff entweder entweicht oder zur Oxydation im Blute enthaltener Substanzen verwendet wird. Letzteres ist vielleicht bei Anwendung von Natriumnitrit der Fall, welches keine Entwicklung von Sauerstoff bewirkt.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe auf Blutdruck und Puls ist nicht bei allen die gleiche. Diese Verschiedenheit hängt nicht von der Kohlenwasserstoffgruppe ab, sondern von der Leichtigkeit, mit der die einzelnen Ester in salpetrige Säure und den betreffenden Alkohol zerfallen (Cash und Dunstan, 1892).

Nach dem Vorgange von Richardson (1865), Gamgee und Brunton hat man die energische gefäßerweiternde **Wirkung des Amylnitrits in einer Anzahl von Krankheiten** zu verwerthen gesucht, die man mit einem Gefäßkrampf in ursächlichen Zusammenhang zu bringen pflegt, darunter besonders Angina pectoris, nervöses Asthma, Hemikranie und Epilepsie. Die Anwendung erfolgt gewöhnlich in der Weise, daß 3—5 Tropfen auf ein Tuch geträufelt und vom Patienten inhaliert werden.

Was den Heilerfolg des Mittels in den genannten Krankheiten betrifft, so bleibt derselbe entweder völlig aus oder ist ein unsicherer. Doch hat man Fälle von Angina pectoris beobachtet, in denen das Amylnitrit den quälenden

1) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**, 247. 1891.

2) v. Zeynek, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1899. 460.

Schmerz regelmäßig zu stillen vermochte oder sein Auftreten verhinderte, wenn es vor dem Anfall inhaliert wurde. Dieser Erfolg blieb auch dann nicht aus, wenn die eingeatmeten Mengen so gering waren, daß sie keinerlei sichtbare Erscheinungen hervorriefen (M. Hay, 1883).

Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter wirken in derartigen Fällen von Angina pectoris **die salpetrigsauren Salze**, von denen meist das Natriumnitrit angewendet wird, ebenso günstig wie das Amylnitrit. In einem von Hay¹⁾ längere Zeit hindurch beobachteten typischen Falle dieser Krankheit trat nach 0,25—0,3 käuflichem, entsprechend 0,080 bis 0,10 g reinem Natriumnitrit der günstige Erfolg, ohne jede merkbare andere Wirkung, noch sicherer ein und war anhaltender, als in demselben Falle bei Anwendung von Amylnitrit. An dem Puls konnte Hay nach einer solchen Gabe weder an Kranken noch an sich selbst eine Veränderung wahrnehmen.

Auch wenn man von dieser Übereinstimmung in therapeutischer Beziehung und von der Methämoglobinbildung absieht, zeigen die Wirkungen der salpetrigsauren Salze eine auffallende Ähnlichkeit mit denen des Amylnitrits und der Salpetrigsäure-Ester im allgemeinen. Das salpetrigsaure Kalium verursachte an Menschen Zunahme der Pulsfrequenz, zuweilen leichte Fluxionen zum Gesicht und Wärmegefühl in demselben, Gefühl von Völle im Kopf und von Klopfen in den Schläfenarterien (W. Mitchell und Reichert, 1880). Warmblüter werden nach Natriumnitrit schlaff und schäfrig, liegen regungslos auf der Seite oder wanken taumelnd wie nach Aufnahme eines Narkoticums umher (Binz²⁾). An einem Hunde von 9,5 kg, welcher vorher anscheinend ohne Schaden 110 Tage lang im ganzen 14,5 g chemisch reines Natriumnitrit subcutan erhalten hatte, bewirkten 0,5 g nur Schläfrigkeit, während 1,0 g in 2 Stunden den Tod herbeiführte (Tomellini³⁾). Bei acuten Vergiftungen fanden sich an Kaninchen, aber nicht beständig, im Magen, Darm und in den Lungen punktförmige

1) M. Hay, Practitioner, March 1883. p. 179.

2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **13**, 133. 1880.

3) Tomellini, Üb. die pathologische Anatomie der acuten u. chronischen Natriumnitrit-Vergiftung. Abdr. a. d. Beiträgen zur patholog. Anatomie u. zur allgem. Patholog. **38**, 395. 1905.

Blutungen und in allen Organen starke Hyperämie (Tomellini); Blutungen wurden auch im Pankreas beobachtet (Binz). Gaben von 0,3–0,6 g Natriumnitrit erzeugten an Kranken schwere Vergiftungserscheinungen, die aber zum großen Teil von der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin abhängen (S. Ringer und W. Murrel, 1883).

Richardson, der zuerst, wie oben erwähnt, das Amylnitrit bei Angina pectoris empfahl, schrieb die Wirksamkeit desselben dem Amylcomponenten zu. Die Angabe von Hay (1883), daß das Chloramyl in dieser Krankheit die gleiche günstige Wirkung hat, wie das Amylnitrit, macht es wahrscheinlich, daß die Wirkungen des letzteren von beiden Componenten, der salpetrigen Säure und dem Amyl, abhängen.

Unter den Salpetersäure-Estern¹⁾ hat der Dreifachsalpetersäure-Ester des Glycerins, das sogenannte **Nitroglycerin**, in toxikologischer und therapeutischer Beziehung eine größere Bedeutung und ist am eingehendsten untersucht worden. Es bringt am Gefäßsystem die gleichen Erscheinungen hervor, wie das Amylnitrit und verursacht Methämoglobinbildung, deren Folgen keinen sicheren Schluß über die direkten Wirkungen zulassen. Zu den letzteren gehören die an Fröschen auftretenden, anscheinend mit Tetanus gemischten Convulsionen. Es wirkt in großen Gaben auch auf den Herzmuskel (Cushny²⁾) und erschläfft das durch Digitalin systolisch contrahierte Herz (Marshall³⁾).

An Menschen hat man bei direkten Versuchen mit Nitroglycerin und in Vergiftungsfällen mit Dynamitstaub Pulsbeschleunigung, das Gefühl von Klopfen in den Schläfenarterien und im Kopfe sowie Fluxionen zum Gesicht und Hitzegefühl in demselben, also die gleichen Erscheinungen wie nach Amylnitrit constatiert. Ein hervorstechendes Symptom selbst der leichteren Grade der Nitroglycerinvergiftung ist der Kopfschmerz, welcher gepaart mit Übelkeit und bisweilen mit Kolikschmerzen öfters schon infolge des Einatmens von Dynamitstaub oder der Resorption des Nitroglycerins von der Haut beim Hantieren mit diesem Sprengstoff eintritt.

1) Die Literatur der „organischen Nitate“ und auch der „Nitrite“ bei Marshall, A contribution to the pharmacological action of the organic nitrates. Diss. Manchester 1899. S. 65 u. flgde.

2) Cushny, Brit. med. Journ. April 1898.

3) Marshall, Journ. of Physiology. 22. Nr. 1. u. 2. Sept. 1897.

Bei der vollständigen Explosion von Dynamit* entstehen Kohlensäure, Stickstoff und Wasser, also ungiftige Produkte, während bei dem unvollständigen, ohne Detonation erfolgenden Abbrennen außerdem Stickoxyd, salpetrige Säure, Untersalpetersäure auftreten und auch unverbranntes Nitroglycerin verstäubt wird. Infolge solcher unvollständigen Explosionen bei Sprengungen sind schwere Reizungen und Entzündungen der Respirationsorgane, besonders des Kehlkopfs, vorgekommen, mit dauernden Veränderungen des letzteren und der Luftwege.¹⁾

Hay (1883) fand, daß im Organismus ein Teil der Salpetersäure des Nitroglycerins zu salpetriger Säure reduciert wird, und schreibt der letzteren die Wirkung auf die Gefäße und den Puls sowie die Bildung des Methämoglobins zu. Marshall²⁾ erörtert ausführlich die Gründe, welche für und gegen diese Ansicht sprechen. Er führt dagegen namentlich an, daß das Nitroglycerin in kleineren Gaben stärker gefäßerweiternd wirkt als das Natriumnitrit und Wirkungen hervorbringt, die mit dem letzteren nichts zu tun haben, wie die erwähnten Convulsionen an Fröschen. Doch sind die Gründe für die Nitritbildung überwiegend.

Bei Angina pectoris wurde das Nitroglycerin seiner Wirkung auf die Gefäße wegen von Murrel (1879) empfohlen und mit Erfolg angewandt.³⁾ Ebenso wirksam erwies sich der Salpetersäure-Amylester (Hay), sowie das von Leech empfohlene Erythrol- oder Butylglycerintetranitrat, $C_4H_6(ONO_3)_4$ (Walsham, 1899).

Auch das **Hydroxylamin** ($NH_2 \cdot OH$) verursacht sehr leicht Methämoglobinbildung, indem aus ihm im Blute ebenfalls salpetrige Säure entsteht (Raimondi und Bertoni, 1882). Im übrigen wirkt es wie das Ammoniak; es ruft unabhängig von der Methämoglobinbildung erst krampfhaft Zustände und darauf Lähmung des Centralnervensystems hervor.

1. **Amylium nitrosum**, Amylnitrit, Salpetrigsäure-Amylester. Gelbliche, eigenartig erstickend riechende Flüssigkeit, die sich am Licht leicht unter Auftreten von salpetriger Säure zersetzt und daher zur Bindung der letzteren über einigen Kristallen von Kaliumtartrat aufbewahrt werden soll.

1) Jacobj und His, Üb. Giftwirkung von Dynamitverbrennungsgasen bei unvollkommener Explosion. Zwei Gutachten. Sonderabdr. aus Zeitschr. f. d. gesamte Schieß- und Sprengstoffwesen. 2. Jahrg. 1907.

2) a. a. O. oben S. 73.

3) Vergl. Binz, Zur therapeut. Anwendung des Nitroglycerins. Therap. d. Gegenwart. 1905. 49.

2. Spiritus Aetheris nitrosi, versüßter Salpetergeist. Kein einheitliches Präparat; überflüssig.

*3. Nitroglycerinum, Glycerintrinitrat, fälschlich Nitroglycerin genannt. Gelbliches, durch Stoß und Schlag heftig explodierendes Öl. Gaben: 0,5 mg, steigend bis 5 mg (0,005 g) alle 3—4 Stunden, in 1 % alkoholischer Lösung, mit Wasser verdünnt.

3. Gruppe des Kohlenoxyds.

Das Kohlenoxyd ist ein farb- und geruchloses Gas, dessen Vorkommen im Leuchtgas und im Kohlendunst in toxikologischer Hinsicht von besonderer Wichtigkeit ist.¹⁾

Das Leuchtgas wird durch trockene Destillation von Steinkohlen, Harzen, Petroleum und Holz dargestellt, wobei sich das Kohlenoxyd auf Kosten des Sauerstoffs dieser Materialien bildet. Je sauerstoffreicher diese sind, desto mehr Kohlenoxyd findet sich in dem aus ihnen bereiteten Leuchtgas. Daher enthält das Gas aus den besten Steinkohlen nur 5—7%, aus Harzen und Petroleum 17—18% und aus dem Holz nicht weniger wie 40—60% Kohlenoxyd.

Der Geruch des Leuchtgases hängt von Kohlenwasserstoffen und teerartigen Produkten ab und warnt vor dem Gas, wenn dieses in bewohnte Räume ausströmt, da er schon sehr stark empfunden wird, lange bevor soviel Gas ausgeströmt ist, um die Luft giftig zu machen. Wenn aber das Leuchtgas Bodenschichten zu durchdringen hat, bevor es in die Wohnräume gelangt, so verliert es seinen Geruch fast vollständig, und seine Gegenwart macht sich durch nichts bemerkbar. Solche Fälle haben wiederholt zu Vergiftungen Veranlassung gegeben und ereignen sich, wenn Brüche von Gasröhren in Straßen vorkommen, deren Pflaster durch Asphaltierung, durch eine Eisschicht oder durch andere Umstände so undurchlässig ist, daß das Gas nicht direkt in die Atmosphäre entweichen kann, sondern gezwungen ist, sich in horizontaler Richtung zu verbreiten, und dabei unter die Fundamente der Häuser und von da in die Räume der letzteren gelangt. Für die Wohnräume ist die Gefahr besonders groß, wenn die Häuser nicht unterkellert sind.

1) Die ausführliche Literatur bei Sachs, Die Kohlenoxyd-Vergiftung. Braunschweig 1900.

In dem Kohlendunst, d. h. den Gasen, die aus Öfen und Kohlenpfannen den glühenden Kohlen entströmen, entsteht das Kohlenoxyd im wesentlichen dadurch, daß die beim Zutritt des Luftsauerstoffs gebildete Kohlensäure beim Entweichen glühende Kohlenschichten zu durchdringen hat und dabei zu Kohlenoxyd reduciert wird. Die Menge des letzteren im Kohlendunst übersteigt selten 1%; in einzelnen Fällen hat man 2–3% darin gefunden. Von dem Leuchtgas unterscheidet sich der Kohlendunst dadurch, daß ihm die leichten und schweren Kohlenwasserstoffe der Fettreihe, insbesondere Methan und Äthylen, fehlen, daß er dafür aber reichliche Mengen von Kohlensäure enthält.

Die Fragen über die Veranlassung zu Vergiftungen durch Ausströmen von Leuchtgas oder Kohlendunst in bewohnte Räume, sowie die Maßnahmen zur Verhütung solcher Vorkommnisse durch geeignete Construction und zweckmäßigen Betrieb von Gasanlagen und Heizvorrichtungen aller Art gehören in die Technik solcher Anlagen und Einrichtungen.

Das Kohlenoxyd findet sich außerdem in allen Gasgemischen, die in ähnlicher Weise wie die vorstehend genannten entstehen, namentlich in den aus den Hochöfen entweichenden Gichtgasen, in dem für technische Zwecke hergestellten Gengas sowie in den beim Sprengen mit Schießpulver gebildeten Minengasen und in großer Menge in dem sogenannten Luftgas und dem Wassergas, welches durch Einwirkung von Wasserdampf auf glühende Kohlen entsteht und der Hauptsache nach aus Wasserstoff und Kohlenoxyd besteht. Auch in dem Rauch und Dunst glimmender Kerzen- und Lampendochte sowie im Tabaksrauch finden sich kleine Mengen Kohlenoxyd. Letzteres entwickelt sich außerdem beim Erhitzen von Ameisensäure, Oxalsäure, Citronensäure, Weinsäure und einigen anderen Säuren mit concentrirter Schwefelsäure, was in manchen Fällen in der Technik in Betracht kommen kann.

Die Giftigkeit des Kohlenoxyds hängt von seiner Eigenschaft ab, sich mit dem Hämoglobin zu verbinden, und zwar dem Wesen nach in derselben Weise wie der Sauerstoff, d. h. in dem Kohlenoxydhämoglobin ist an die Stelle von 1 Molec. oder 1 Vol. O_2 des Oxyhämoglobins 1 Molec. oder 1 Vol. CO getreten. Die Verbindung des letzteren mit dem Hämoglobin ist aber eine weit festere, als die des Sauer-

stoffs. Wenn die Affinitätsgröße zwischen Sauerstoff und Hämoglobin = 1 ist, so beträgt sie zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin nach Hüfner¹⁾ = 200.

Die Farbe des kohlenoxydhaltigen Blutes ist eine andere als die des sauerstoffhaltigen. Letzteres ist in dünnen Schichten bei durchfallendem Lichte scharlachrot, ersteres dagegen ausgesprochen purpurrot und behält diese Farbe auch beim Schütteln mit Luft. Die Absorptionsspectren sind bei beiden Hämoglobin- oder Blutarten sehr ähnlich, die Absorptionswerte dagegen wesentlich verschieden. Werden in zwei Regionen des Absorptionsspectrums einer Lösung von Oxyhämoglobin oder sauerstoffhaltigem Blut die Lichtstärken bestimmt, so ist das Verhältniß der letzteren für alle Concentrationen jener Lösungen stets das gleiche. Diese Constanz gilt auch für das Kohlenoxydhämoglobin und das mit Kohlenoxyd gesättigte Blut, nur ist die Verhältnißzahl der Lichtstärken für die gleichen Spectralregionen eine andere als beim Oxyhämoglobin. Hüfner²⁾ bestimmte die Lichtstärken einerseits in dem hellen Raum zwischen den beiden charakteristischen Absorptionsstreifen, speciell zwischen den Wellenlängen 554 und 565 $\mu\mu$ und andererseits in der dunkelsten Partie des breiteren Absorptionbandes, speciell zwischen den Wellenlängen 531,5 und 542,5 $\mu\mu$ ³⁾, und fand das Verhältniß dieser beiden Lichtstärken für das Oxyhämoglobin = 1,578 und für das Kohlenoxydhämoglobin = 1,095. Wenn man durch Bestimmung der Lichtstärken oder der Exstinctionscoefficienten in diesen beiden Regionen des Absorptionsspectrums einer Lösung kohlenoxydhaltigen Blutes eine Verhältnißzahl erhält, die zwischen jenen beiden Werten liegt, so lassen sich daraus die in dem Blute enthaltenen relativen Mengen des Kohlenoxyd- und des Oxyhämoglobins berechnen oder aus den von Hüfner⁴⁾ berechneten Tabellen ablesen.

Das Kohlenoxydblut vermag keinen Sauerstoff mehr aufzunehmen, und die Folge davon ist, daß die Ge-

1) Vergl. Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 127. 1891.

2) Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 137 und 141.

3) Vergl. die bildliche Darstellung bei Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 120. 1891.

4) Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1899. 48.

webe, namentlich gewisse Gebiete des Centralnervensystems, aus Mangel an Sauerstoff absterben. Nach den Bestimmungen von Dreser¹⁾ an Kaninchen in der Chloralhydratnarkose tritt der Tod ein, wenn die respiratorische Capacität des Blutes auf 30% herabgegangen ist, d. h. wenn 70% der gesamten Hämoglobinnmenge in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sind. Wenn es an nicht narkotisierten Tieren während der Vergiftung zu Erstickungskrämpfen kommt, so können diese durch Erschöpfung den Eintritt des Todes schon bei einem geringeren Gehalt des Blutes an Kohlenoxydhämoglobin herbeiführen, während bei sehr langsamer Vergiftung in der Chloralhydratnarkose die Respiration erst zum Stillstand kommt, wenn nur noch 20% Oxyhämoglobin übrig geblieben sind.

Alle bisher bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß das Kohlenoxyd keine selbständige giftige Wirkung hat, also kein direktes Nervengift ist, sondern lediglich durch Vermittlung des Blutes schädlich ist. Ein, allerdings sehr kleiner Anteil des in das Blut gelangten Kohlenoxyds ist nicht an Hämoglobin gebunden, sondern findet sich infolge von Dissociation im absorbierten Zustande im Blutplasma und in den Geweben, und dieser Anteil könnte, wie andere Gifte, eine spezifische Wirkung haben. Dagegen sprechen aber sowohl die eben angeführte Tatsache, daß die Giftigkeit im direkten Verhältniß zu dem Grad der Umwandlung des Blutes steht, als auch die Resultate der Versuche an niederen Tieren. Frösche sterben in einer Kohlenoxydatmosphäre nicht rascher ab, als in den Fällen, in denen ihr Blut durch eine indifferente Kochsalzlösung ersetzt wird. Wirbellosen, hämoglobinfreien Tieren schadet das Kohlenoxyd gar nicht, falls gleichzeitig genügend Sauerstoff vorhanden ist.

Der Grad der Giftigkeit des Kohlenoxyds beim Einatmen wird naturgemäß nicht nach seiner absoluten Menge, wie bei anderen Giften, sondern nach seinem Partialdruck oder Procentgehalt in der Atmungsluft bemessen. Den Maßstab dafür geben sowohl direkte Versuche an Tieren und sogar an Menschen, als auch die von Hüfner²⁾ ausgeführten Bestimmungen über das Verhältniß der Menge des Kohlenoxydhämoglobins zu dem

1) a. a. O.

2) Hüfner, Journ. f. prakt. Chemie. **30**, 68. 1884; Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**, 98. 1902.

Partialdruck des Kohlenoxyds in der Luft, mit der das Blut geschüttelt war. Die gefundenen Werte sind folgende und gelten nach den Untersuchungen von Hüfner auch für Körpertemperatur, also beim Atmen in einer kohlenoxydhaltigen Atmosphäre.

CO-Gehalt der Atmungsluft	Menge des CO-Hämoglobins im Blute	
0,010 %	6,83	} Procente der Gesamt- menge des Oxyhämoglobins.
0,025 "	15,50	
0,050 "	27,00	
0,100 "	42,40	
0,200 "	59,50	
0,300 "	69,00	
0,400 "	74,66	
0,500 "	78,65	
1,000 "	86,96	
2,000 "	93,72	
3,000 "	95,99	

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß in den vorerwähnten Versuchen von Dreser die Umwandlung von 70—80 % des gesamten Oxyhämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin, bei welcher der Tod der Kaninchen eintrat, einem Gehalt von 0,3 bis 0,5 % Kohlenoxyd in der Atmungsluft entspricht. Damit stimmen die Resultate der Vergiftungsversuche von Gruber¹⁾ vollkommen überein. Als er Kaninchen Luft einatmen ließ, die 0,4 % und mehr Kohlenoxyd enthielt, starben die Tiere unter stürmischen Erscheinungen in 30—60 Minuten, während 0,2—0,4 % Kohlenoxyd, welche 60—75 % Hämoglobin unbrauchbar machen, Atembeschwerden und Betäubung hervorbrachten, ohne innerhalb vieler Stunden den Tod herbeizuführen. Ein Gehalt von 0,1—0,2 % Kohlenoxyd in der Atmungsluft, welcher nach der obigen Tabelle weniger als die Hälfte des Hämoglobins unverändert läßt, bewirkte schwere, bei fortgesetzter Einatmung 9—10 Stunden lang gleichmäßig anhaltende Vergiftungserscheinungen.

Es fragt sich nun weiter, bei welchem Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft, abgesehen von der unmittelbaren Vergiftung, die Schädlichkeit für Menschen beginnt. Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten. Gruber selbst atmete in zwei Versuchen drei Stunden lang eine Luft ein, welche

1) Gruber, Arch. f. Hyg. 1. 145. 1883.

0,021 und 0,024⁰/₁₀ Kohlenoxyd enthielt, und verspürte dabei nicht die geringste unangenehme oder gar schädliche Wirkung. obgleich unter diesen Bedingungen bereits 15⁰/₁₀ seines Oxyhämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sein mußten. Aber die Resultate dieser Versuche schließen nicht aus, daß dieser oder ein noch geringerer Kohlenoxydgehalt der Atmungs- luft bei täglich wiederholtem längeren Aufenthalt in der letzteren schließlich dennoch gesundheitsschädlich werden könnte. Jedenfalls muß eine solche Luft, z. B. in Fabrikräumen und Hüttenwerken, entschieden beanstandet werden, da es nicht gleichgültig sein kann, wenn beim Atmen in einer solchen Luft 10—15⁰/₁₀ des Hämoglobins während eines großen Teils des Tages ihrem Zweck entzogen bleiben.

Auffallend ist die geringe Giftigkeit des Kohlenoxyds, die Vahlen¹⁾ in seinen Versuchen über die Verschiedenheit von Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung fand. In einem Versuche z. B. enthielt der Atemraum von 270 Liter Inhalt 14 Liter, also 5⁰/₁₀, Kohlenoxyd. Es erfolgte nur Betäubung des Hundes, der sich dann erholte. In dem Versuch an demselben Hunde mit Leuchtgas, in welchem jenem Atemraum 50 Liter Leuchtgas, entsprechend 1,8⁰/₁₀ Kohlenoxyd, zugesetzt waren, trat Atemstillstand des Hundes ein. Vahlen schließt aus seinen Resultaten auf eine größere Giftigkeit des Leuchtgases als seinem Kohlenoxydgehalt entspricht.

Nach den Versuchen von Staehelin²⁾ hängen die krampfhaften Erscheinungen, welche das Leuchtgas an Fröschen hervorbringt, von der Gegenwart von Benzol („Benzene“) ab. Es liege, meint er, kein Grund für die Annahme vor, daß die giftigen Wirkungen des Leuchtgases von einem anderen Bestandteil als vom Kohlenoxyd abhängig seien. Santesson³⁾ konnte an Kaninchen durch Inhalation von Benzoldämpfen keine acute oder chronische Vergiftung hervorrufen.

Das Wesen der Kohlenoxydvergiftung besteht demnach in einer Art Erstickung durch Sauerstoffmangel, aber ohne Kohlensäureanhäufung. Dieser Zustand wird auch durch Atmung der indifferenten, aber irrespirablen Gase, Stickstoff und Wasserstoff, herbeigeführt. Ob aber die Erscheinungen und der Verlauf der Kohlenoxydvergiftung mit denen der Erstickung durch jene Gase völlig übereinstimmen, läßt sich vorläufig aus Mangel an vergleichbaren Untersuchungen nicht entscheiden.

1) Ferchland u. Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 106. 1902.

2) Staehelin, Proceedings of the Royal Society. Vol. **73**. 78. 1904.

3) Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. **10**. 1. 1900.

Die Symptome der Kohlenoxydvergiftung gestalten sich verschieden, je nachdem die letztere bei Atmung großer Mengen des Gases rasch eintritt und in kurzer Zeit ihr Ende erreicht oder in den mäßigeren Graden der Blutveränderung langsamer verläuft.

Läßt man Hunde stark kohlenoxydhaltige Luft einatmen, so werden sofort die Respiration und die Herzschläge beschleunigt, es zeigt sich große Unruhe, und plötzlich erfolgt unter starkem Aufschreien des Tieres ein Zurückbiegen des Kopfes in den Nacken und eine krampfhaft streckende Bewegung des Rumpfes und der Extremitäten. Bei den ersten Anzeichen dieses Krampfstandes muß die Einatmung des Kohlenoxyds unterbrochen werden, weil sonst der Tod durch Respirations- und Herzstillstand unmittelbar folgt. Wird die weitere Einatmung rechtzeitig unterbrochen, so bleibt das Tier nach dem Aufhören der nur kurze Zeit dauernden krampfhaften Streckung einige Minuten im bewußtlosen Zustande liegen und erholt sich dann in 10 bis 15 Minuten wieder vollständig. Man kann nach jeder Erholung diese Art der Vergiftung bei der nötigen Vorsicht viele Male ohne dauernden Schaden für das Tier wiederholen. Die einzige Folge solcher rasch aufeinanderfolgenden Vergiftungen ist das Auftreten oft sehr reichlicher Mengen von Zucker im Harn. Diese Glykosurie, die zuerst bei Menschen beobachtet und dann von Senff¹⁾ beim Hunde experimentell erzeugt und untersucht wurde, hält einige Stunden nach der letzten Vergiftung an und unterscheidet sich von anderen Formen von Glykosurie dadurch, daß ihr Auftreten und ihre Stärke unabhängig von der Aufnahme von Kohlenhydraten sind, daß dagegen eine reichliche Ernährung mit Eiweißstoffen oder die Zufuhr gewisser Produkte der pankreatischen Verdauung derselben eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Zuckerausscheidung bilden.²⁾

Von der Vergiftung mit reinem Kohlenoxyd bei Menschen sind auf Grund von Selbstversuchen nur die schwächeren Grade bekannt. Schon gleich zu Anfang der Einatmung stellt sich Kopfweh ein, dann folgt, nachdem in manchen Fällen convulsivische Erscheinungen vorausgegangen sind,

1) Senff, *Üb. d. Diabetes nach d. Kohlenoxydatmung*. Diss. Dorpat 1869.

2) Vergl. Straub, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* **38**. 139. 1896; Rosenstein, *ibid.* **40**. 363. 1898; Vámosy, *ibid.* **41**. 273. 1898.

meist ganz plötzlich Bewußtlosigkeit und nach dem Aufhören der Einatmung in ziemlich kurzer Zeit Erholung.

Ob die Vergiftungen mit Leuchtgas und mit Kohlendunst reine Kohlenoxydvergiftungen sind, oder ob ihre Erscheinungen von den übrigen Bestandteilen dieser Gase, namentlich den Kohlenwasserstoffen des erstgenannten und der Kohlensäure des letzteren, beeinflußt werden, läßt sich vorläufig nicht mit einiger Sicherheit übersehen.

Man unterscheidet nach dem Vorgange von Eulenberg an Menschen drei Stadien oder Perioden der Vergiftung und ein Stadium der Nachkrankheiten.

Das erste Stadium dauert vom Beginn der Einatmung bis zum Eintreten der Betäubung. Der letzteren gehen bei langsamerem Verlaufe mannigfache Symptome voraus: Kopfschmerz, Gefühl des Klopfens in den Schläfen, Ohrensausen, Schwindel, Angstgefühle, seltener Lustgefühle, erschwertes, unregelmäßiges Atmen, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, hochgradige Rötung des Gesichts, der Haut und der Schleimhäute. Die Bewußtlosigkeit kann plötzlich eintreten, die Kranken brechen ohnmächtig zusammen.

Die Convulsionen, welche das zweite Stadium kennzeichnen, sind sehr verschieden und fehlen zuweilen ganz. Je plötzlicher die Vergiftung beim Einatmen kohlenoxydreicher Luft eintritt, desto stärker ausgebildet sind die Krampferscheinungen. Diese gehen allmählich vorüber, und es folgt

das dritte Stadium, in welchem eine allgemeine Lähmung vollständig ausgebildet ist. In den motorischen Gebieten sind auch Organe mit glatten Muskelfasern gelähmt, namentlich Mastdarm und Blase, und schwache Respirations- und Herzbewegungen sind die einzigen Zeichen des Lebens, bis auch sie erlöschen. In diesem Stadium, das ziemlich lange, stunden-, ja selbst tagelang dauern kann, treten nicht selten Lungen- und Bronchialkrankheiten auf.

Wenn es zur Erholung aus dem letzteren Stadium kommt, so ist die Wiederherstellung in vielen Fällen eine rasche und vollständige, in anderen hinterbleiben dauernde oder längere Zeit bestehende Nachkrankheiten, insbesondere Lähmungen der Extremitäten, der Blase, des Mastdarms, Blindheit, Sprachstörungen, Parästhesien und geistige Stumpfheit. Sie hängen wahrscheinlich von einem, nach der hochgradigen Erweite-

rung der Gehirngefäße hinterbleibenden lähmungsartigen Zustand der letzteren ab. An Tieren lassen sich diese Nachkrankheiten nicht hervorrufen und da sie auch bei Menschen nicht gerade häufig sind, so scheint ihr Zustandekommen von krankhaften Veränderungen der Gefäßwandungen abhängig zu sein. An verschiedenen Stellen der Haut treten Blasen mit serösem Inhalt als Nachkrankheit auf. Auch hier handelt es sich wohl um Folgen der Gefäßerweiterung.

Das Kohlenoxyd wird im Organismus nicht verbrannt, sondern vollständig unverändert wieder ausgeschieden (Gaglio¹⁾), ein Vorgang, der auf der Dissociation des Kohlenoxydhämoglobins beruht. Die kleine Menge Kohlenoxyd, die, wie oben erwähnt, im dissociierten Zustande im Blutplasma sich findet, wird in den Lungen ausgeatmet, worauf sofort von neuem eine kleine Menge dissociiert und wieder ausgeatmet wird. Das geht so fort, bis alles Kohlenoxyd entfernt ist, was bei kräftiger Respiration sehr rasch erfolgt. In den erwähnten Vergiftungsversuchen an Hunden kommt es in 10—15 Minuten zu vollständiger Erholung. Es muß also in dieser Zeit die Ausscheidung des Kohlenoxyds im wesentlichen beendet sein.

In den Versuchen von St. Martin (1892), Haldane und Smith (1896), Wachholtz (1898), Giacosa (1903), in denen nicht alles mit dem lebenden Organismus verschiedener Tiere oder mit überlebenden Organen in Berührung gekommene Kohlenoxyd wiedergefunden wurde, handelt es sich um Verluste an letzterem, welche durch die angewendeten Verfahren herbeigeführt wurden. Giacosa²⁾ sättigte Blut mit Kohlenoxyd oder entnahm es den mit Kohlenoxyd vergifteten Kaninchen, teilte es in zwei gleiche Teile, setzte zu dem einen Teil Lungengewebe hinzu und leitete durch beide Portionen während 1—2 Tagen einen Luftstrom hindurch, der zuletzt eine Lösung von Palladiumchlorür passierte. Er erhielt in 3 Versuchen aus den Blutportionen zusammen 21,43 ccm Kohlenoxyd, aus den mit Lungengewebe versetzten nur 11,32 ccm. Bei diesen Versuchen ist es aber nicht ausgeschlossen, daß das in das Lungengewebe eingedrungene Kohlenoxydblut gar nicht mit dem Luftstrom in Berührung gekommen ist und daß infolgedessen ein Teil des Kohlenoxyds nicht ausgetrieben wurde, sondern in dem Lungengewebe zurückblieb.

Bei Menschen dauern Bewußtlosigkeit und allgemeine Lähmung öfters noch längere Zeit an, nachdem das

1) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 235. 1887.

2) Giacosa, Atti della R. Accademia delle science di Torino. Vol. **38**. Giugno 1903.

Kohlenoxyd bereits vollständig aus dem Blute verschwunden ist. Die Ursache des Fortbestehens dieser Zustände läßt sich noch nicht erklären. Es gelingt nicht, an Tieren experimentell durch Kohlenoxyd oder Kohlendunst länger dauernde Bewußtlosigkeit und Lähmung hervorzurufen. In dem Maße, als die Ausscheidung des Kohlenoxyds fortschreitet, erfolgt auch die Erholung.

4. Gruppe des Ammoniaks und der Ammoniakbasen der Fettreihe.

Diese Gruppe umfaßt das Ammoniak, die gesättigten und ungesättigten Amine der Fettreihe und von den Ammoniumbasen dieser Reihe solche, welche, wie das Cholin, weder ausgesprochen curarin- noch muscarinartig wirken. Alkylenammine sind auch die meisten Fäulnißbasen, die sog. Ptomaine. Auch das Hydrazin ($\text{NH}_2\text{—NH}_2$) gehört nach den Untersuchungen von Lazzaro¹⁾ und von Baldi²⁾ hierher, soweit seine reduzierenden Eigenschaften nicht in Betracht kommen.

Bei den Ammoniakbasen der Fettreihe, z. B. dem Trimethylamin, tritt die Bedeutung der Kohlenwasserstoffgruppen (vergl. S. 20) völlig zurück gegenüber einer Wirkung, die der des Ammoniaks, aus welchem diese Basen durch Substitution hervorgehen, in jeder Beziehung an die Seite zu stellen ist.

Das **Ammoniak** ist eine gasförmige, starke Base, die rasch in die Gewebe eindringt und deshalb an allen Applicationsstellen eine heftige entzündliche Reizung und Ätzung, an der Haut mit Blasenbildung, hervorbringt. Seine wäßrigen Lösungen dienen in Form verschiedener Präparate als locale Reizmittel, von denen in einem besonderen Abschnitt die Rede sein wird.

Werden Chlorammonium, Ammoniumcarbonat und alle ähnlichen Ammoniaksalze sowie freies Ammoniak in Form ihrer wäßrigen Lösungen Säugetieren in das Blut eingespritzt, so treten nach wirksamen Gaben zunächst heftige Erregungen verschiedener Funktionsgebiete der Medulla oblongata und des Rückenmarks ein. Momentaner Atemstillstand, dann mit Tetanus gepaarte Convulsionen, in den Krampf-

1) Lazzaro, Archivio di Farmacol. e Terap. **1.** 168. 1893.

2) Baldi, Archivio di Farmacol. e Terap. **1.** 230 und 263. 1893.

pausen enorme Beschleunigung der Respiration sind die Hauptsymptome dieser Wirkungen, die nach mittleren Gaben bald vorübergehen, nach größeren durch Coma und nachfolgende Lähmung jener Gebiete zum Tode führen. Der Blutdruck wird auch an curarisierten Tieren stark erhöht, besonders unmittelbar nach der Injection infolge der direkten Reizung des Herzens bei Berührung des letzteren mit der eingespritzten Flüssigkeit, wobei gleichzeitig eine Steigerung der Pulsfrequenz beobachtet wird. Dann folgt ein mäßigerer Grad der Drucksteigerung, die von einer durch Erregung der Gefäßnervencentren bedingten Gefäßcontraction abhängig ist, welche sich auch am Kaninchenohr bemerkbar macht. Dabei ist die Pulsfrequenz meistens verlangsamt.

An Fröschen verursachen das Ammoniak und seine Salze Reflexschrei und große Aufregung, dann Convulsionen und Tetanus und schließlich allgemeine Lähmung.

Schon im 17. und 18. Jahrhundert wurden Einspritzungen von Ammoniumcarbonat (Zollikofer, 1682; Seybert, 1793) und von Salmiak (Courteen, 1678; Sproegel, 1785) in das Blut von Tieren vorgenommen und im 19. Jahrh. vielfach wiederholt, besonders als Frerichs (1851) die Ansicht aussprach, daß die Ursache der Urämie in dem Auftreten von Ammoniak im Blute zu suchen sei. Auch an Menschen wagte man bei Collaps Einspritzungen von Ammoniakflüssigkeit in die Venen. Tibbits (1872) sah in einem solchen Falle, in welchem er 40 Tropfen der officinellen Ammoniakflüssigkeit injizierte, einen epileptiformen Anfall, mit Nackenstarre und lautem Schrei, auftreten. Die ersten Blutdruckversuche stellte Blake (1841) an. Methodische Untersuchungen über die Wirkungen der Ammoniaksalze sind von Boehm und Lange¹⁾ und der Ammoniakflüssigkeit von Funke und Deahna²⁾ ausgeführt.

Im Organismus wird das Ammoniak, wenn es nicht an unorganische Säuren gebunden ist (vergl. Gruppe der Säuren), unter Beteiligung von Kohlensäure bei Säugetieren und Fröschen in Harnstoff, bei Vögeln und Schlangen in Harnsäure umgewandelt, und zwar so rasch, daß das Carbonat bei der Resorption vom unversehrten Magen und Darmkanal sich im Blute nicht in wirksamen Mengen anhäufen kann. Bei seinen Versuchen über die Beziehungen des Ammoniaks zur Harnstoffbildung gab Hallervorden³⁾ einem 11 kg

1) Boehm u. Lange, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **2**. 364. 1874.

2) Funke u. Deahna, Pflüg. Arch. **9**. 416. 1874.

3) Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**. 125. 1878.

schweren Hunde an zwei Tagen jedesmal 20 g Ammoniumcarbonat, mit einem Gehalt von 5,92 g NH_3 , ohne daß im mindesten eine Störung im Befinden des Tieres eintrat. Erst nach 40 g Carbonat, in 24 Stunden verabreicht, traten Erbrechen und Durchfälle, aber keine Wirkungen auf das Nervensystem ein. Ein Einfluß auf das letztere bei Menschen nach den üblichen arzneilichen Gaben der Ammoniaksalze erscheint daher völlig ausgeschlossen.

Auch die Vergiftungen mit Ammoniakflüssigkeit und Ammoniaksalzen werden bloß durch Ätzung bedingt und sind rein localer Natur. Bei der Einatmung des gasförmigen Ammoniaks kann durch Glottisödem und capilläre Bronchitis rasch der Tod herbeigeführt werden.

Nach den Versuchen von Petroff¹⁾ u. a. mit Injection von Ammoniumcarbonat in das Blut von Hunden kann man annehmen, daß die Ammoniakmenge, welche gleichzeitig im Organismus enthalten sein darf, ohne Convulsionen zu verursachen, etwa 0,020 g für 1 kg des Körpergewichts beträgt. Direkte Versuche von Marfori²⁾ ergaben, daß Hunden für 1 kg Körpergewicht bei continuirlicher Einspritzung in einer Stunde 0,030 g NH_3 in Form des Carbonats oder reichlich 0,060 g NH_3 als weinsaures oder milchsaures Salz in das Blut gebracht werden können, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftreten, weil diese Mengen in dem Maße, als sie zugeführt werden, auch die Umwandlung in Harnstoff erfahren. Kaninchen vertragen unter denselben Verhältnissen nur 0,020 g NH_3 als Carbonat und kaum mehr als 0,030 g als Lactat oder Tartrat. Freies Ammoniak dagegen bewirkt, wenn es auf einmal in das Blut gelangt, bei Kaninchen schon in Gaben von 0,01–0,015 g Tetanus und Tod (Funke und Deahna, 1874).

Die Ammoniakpräparate, mit Einschluß des Chlorammoniums (Salmiaks), dienen bei innerlichem Gebrauch gegenwärtig nur noch als expectorierende Mittel. Wahrscheinlich veranlaßt das in den Bronchien in kleiner Menge im freien Zustande oder als Carbonat ausgeschiedene Ammoniak eine Absonderung flüssigen Schleims, wodurch die Entfernung desselben durch Husten und Räuspern erleichtert wird. Nach der Injection von Ammoniumcarbonat unter die Haut oder in das Blut von Kaninchen und Katzen finden sich in der Expirationsluft allerdings nur zweifelhafte Spuren von Ammoniak (Schiffer, 1872; Boehm und Lange, 1874; Binet, 1893), doch enthält das Lungensekret vielleicht mehr davon.

1) Petroff, Virch. Arch. **25**. 91. 1862.

2) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 71. 1893.

Eine günstige Wirkung des Ammoniaks bei äußerlicher und innerlicher Anwendung gegen Schlangenbiß und Bienen- und Scorpionstiche ist durch keinerlei Tatsachen beglaubigt.

Das **Trimethylamin** wirkt schwächer als das Ammoniak. Während in Versuchen von Dujardin-Beaumetz (1873) 1 g Salmiak, Kaninchen subcutan injiziert, Convulsionen, Coma und Tod verursachte, blieben unter den gleichen Bedingungen 5 g salzsaures Trimethylamin ohne Wirkung. Bei der Einspritzung des letztgenannten Salzes in das Blut sah Gaehtgens (1873) starke Beschleunigung der Respiration, Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung eintreten. Nach größeren Gaben erfolgte Stillstand der Atembewegungen bei erschlafften Inspirationsmuskeln und Tod unter Erstickungskrämpfen.¹⁾

Das **Cholin**, $N(CH_3)_3(C_2H_4 \cdot OH)(OH)$, wurde früher auch Neurin genannt. Mit dem letzteren Namen bezeichnet man jetzt die gleichzeitig muscarin- und curarinartig wirkende Trimethylvinylammoniumbase, $N(CH_3)_3(C_2H_3)(OH)$. Bei der Injection von 0,05—0,20 g salzsaurem Cholin in das Blut von Katzen, Hunden und Kaninchen sah Gaehtgens (1870) vollkommenen Stillstand der Atembewegungen bei erschlafften Inspirationsmuskeln und Tod unter Convulsionen eintreten. Eine Beschleunigung der Atemzüge vor dem Stillstand, wie nach Trimethylamin, wurde nicht beobachtet. Bei langsamer Vergiftung vom Magen aus kommt es nach den Untersuchungen von Boehm²⁾ zu allgemeiner Lähmung bei erhaltener Respiration, auch an Fröschen nach durchschnittlich 50 mg, wobei an diesen Tieren eine curarinartige Wirkung im Spiele zu sein scheint. Das von Cervello³⁾ angewendete Cholinpräparat enthielt auch die Vinylbase (Neurin) und wirkte daher stärker auf die Endigungen der motorischen Nerven als das reine Cholin.

1. Liquor Ammonii caustici, wäßrige Ammoniaklösung; enthält 10 % NH_3 .

2. Liquor Ammonii acetici, Spiritus Mindereri; enthält 15 % Ammoniumacetat. Gaben 2,0—10,0, täglich bis 50,0; besonders als Zusatz zu den schweißtreibenden Tees beliebt.

1) Die Literatur bei Husemann u. Selige, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **6**. 55. 1876.

2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 87. 1885.

3) Cervello, Annali di Chimica medic. e farmac. **1**. 7. 1885.

3. *Liquor Ammonii anisatus*, anishaltige Ammoniakflüssigkeit. Ammoniaklösung 5, Anethol (Anisöl), $C_6H_4(OCH_3)(CH=CH-CH_3)$, 1, Weingeist 24; enthält 1,66% NH_3 . Gaben 0,2—0,5 oder 5—15 Tropfen, mehrmals täglich; als Expectorans bevorzugt.

4. *Ammonium carbonicum*, Ammoniumcarbonat. Weiße, kristallinische, nach Ammoniak riechende, in 5 Wasser lösliche Masse. Gaben 0,5—1,0 stündlich, in Pulvern oder Lösung; veraltetes Präparat.

5. *Elixir e succo Liquiritiae*, Brustelixier. Anishaltige Ammoniakflüssigkeit 1, Süßholzsatz 1, Fenchelwasser 3. Gaben teelöffelweise, als Expectorans.

5. Gruppe der Blausäure.

Unter Blausäure versteht man die wasserhelle Lösung des gasförmigen Cyanwasserstoffs in Wasser. Der letztere entsteht aus den Cyaniden durch Einwirkung von Säuren und aus dem Amygdalin, welches in den bitteren Mandeln vorkommt, sowie in den Fruchtkernen und anderen Teilen zahlreicher Arten der Gattungen *Prunus* und *Pyrus*, namentlich in den Kernen der Kirschen, Pfirsiche, Pflaumen, auch in den Blättern der Obstbäume, besonders aber in denen des Kirschlorbeers, *Prunus laurocerasus*, aus denen das blausäurehaltige Kirschlorbeerwasser dargestellt wird. Das Amygdalin ist Mandelsäurenitril-Diglykose, $C_6H_5 \cdot CH(CN) \cdot O \cdot C_{12}H_{21}O_{10}$, und wird bei Gegenwart von Wasser durch die Fermentwirkung des Emulsins in Blausäure, Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Zucker gespalten. In den Pflanzen kommen noch andere Glykoside vor, welche bei der Spaltung Blausäure liefern.¹⁾ Im freien Zustande oder locker in Glykosidform gebunden findet sich die Blausäure in reichlichen Mengen in verschiedenen, in Niederländisch-Indien wachsenden, der Familie der Aroideen angehörenden Pflanzen, namentlich *Lasia*- und *Pangium*-Arten. Ein einziger Baum des *Pangium edule* enthielt nicht weniger als 350 g Cyanwasserstoff (Greshoff, 1890). Blausäure liefernde Bestandteile enthalten auch die Juncaginaceen *Triglochin maritima* und *palustris* und *Scheuchzeria palustris* (Greshoff, 1908).

In 100 g bitterer Mandeln oder Pfirsichkernen sind reichlich 2 g Amygdalin enthalten, welche 0,12 g Cyanwasserstoff (CNH) liefern, d. h. mehr als die doppelte tödliche Gabe für Menschen, wenn die Resorption vom Magen aus nicht zu langsam erfolgt.

Ein Mädchen starb 1½ Stunden, nachdem es 75 g bittere Mandeln genossen hatte (Maschka, 1869).

1) Vergl. Czapek, Biochemie der Pflanzen. Jena 1905. 2. Bd. S. 257.

Über Massenvergiftungen von Pferden, Rindvieh und Schweinen durch blausäurehaltige Bohnen berichten Dammann und Behrens.¹⁾ Die Bohnen gaben 0,11–0,14% Blausäure, also ebensoviel wie die bitteren Mandeln.

Das Amygdalin ist an sich völlig unschädlich. Wenn es aber in den Darm gelangt, so wird ein kleiner Teil durch die hier stets vorhandenen Fäulnißorganismen unter Entwicklung von Blausäure gespalten, und diese bedingt dann Vergiftungserscheinungen (Grisson und O. Nasse²⁾). Auch bei der in kürzeren Pausen wiederholten Injection von Amygdalin in das Blut von Hunden tritt Blausäurevergiftung ein (Gréhant, 1890).

Das Cyankalium sowie die übrigen Cyanide der Alkali- und Erdalkalimetalle, welche durch Einwirkung von Alkali auf Kohlenstoff und Stickstoff bei hoher Temperatur entstehen, wirken wie die Blausäure, und zwar quantitativ ihrem Cyanoder Cyanwasserstoffgehalt entsprechend. Die Doppelcyanide des Eisens, z. B. das Ferrocyankalium, sind ungiftig, weil aus ihnen nur durch die Einwirkung concentrirter Säuren Blausäure frei gemacht wird. In den Verbrennungsprodukten des Celluloids findet sich Blausäure; 5 g Celluloidwolle gaben 0,050 g wasserfreie Blausäure (Kockel³⁾). Das Cyangas stimmt in den Wirkungen mit der Blausäure überein, nur verteilen sich diese auf einen längeren Zeitraum (B. Bunge⁴⁾). Die Alkoholderivate des Cyanwasserstoffs, die Nitrile und Isonitrile, gehören nicht zur Blausäuregruppe. Sie sind auch nicht als Ester aufzufassen, da aus ihnen durch Verseifung die Blausäure nicht mehr frei gemacht werden kann.

Die Blausäure ist zwar auch für die niedersten Organismen des Tier- und Pflanzenreichs ein Gift und hemmt und unterdrückt deshalb auch Gärungs- und Fäulnißvorgänge, wobei nur das Verhältniß zwischen Fermentmenge und Blausäuremenge, nicht aber die Concentration der Flüssigkeit an Blausäure für die Wirksamkeit der letzteren maßgebend ist (Miescher und Fiechter, 1875), allein an höheren, namentlich warmblütigen Tieren, führt sie den Tod lediglich durch Lähmung nervöser Funktionsgebiete herbei.

1) Dammann und Behrens, Abdr. a. d. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 14. Jahrg. 1. u. 2. Heft. 1906.

2) Grisson, Üb. das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Rostocker Dissertation. Regensburg 1887.

3) Kockel, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. Folge. 26. 1. 1903.

4) B. Bunge, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 12. 41. 1879.

Die erste toxikologische Untersuchung der Blausäure hat Fontana (1781) mit dem Kirschchlorbeerwasser ausgeführt. Das Vorkommen von Blausäure in dem letzteren und im Bittermandelöl wiesen aber erst Boehm (1802), Schrader (1802) und Ittner¹⁾ nach. Die große Giftigkeit der künstlichen Blausäure und den ungemein raschen Verlauf der Vergiftung stellte zuerst Ittner durch Versuche an Tieren fest. Er meint, daß eine größere Gabe fast so schnell wie der Blitz töten würde. In der Tat sind gegenwärtig Fälle bekannt, in denen bei Menschen nach dem Verschlucken großer Mengen von Blausäure der Tod in 2—5 Minuten erfolgte.

An Säugetieren verursacht die Blausäure zunächst eine heftige Erregung und darauf eine rasch nachfolgende Lähmung verschiedener Funktionsherde des verlängerten Marks, namentlich der Respirations- und sogenannten Krampfcentren, aber auch der centralen Ursprünge der herzhemmenden Fasern des Vagus und der Gefäßnerven. Bei nicht zu raschem Verlauf der Vergiftung an Menschen und Tieren sind die Folgen dieser Wirkungen Zunahme der Zahl und Tiefe der Atemzüge bis zu den höchsten Graden, mit einzelnen Zuckungen beginnende heftige Convulsionen, dann allgemeine Lähmung mit Unempfindlichkeit, Bewußtlosigkeit und Muskeler schlaffung wie in der Narkose. In diesem Zustande sind die Atemzüge sehr verlangsamt, erfolgen oft nur in langen Pausen, und die Herztätigkeit ist bedeutend abgeschwächt. Der Tod wird durch den Respirationsstillstand herbeigeführt. Eine Lähmung der Endigungen des Nv. phrenicus im Zwerchfell, wie bei manchen anderen Vergiftungen, ist nach Hayashi und Muto²⁾ dabei nicht im Spiele. Ob die allgemeine Lähmung nur von der direkten Wirkung der Blausäure oder auch von der Respirationsstörung und der Abschwächung der Herztätigkeit abhängig ist, läßt sich nicht mit Sicherheit übersehen.

Die Wirkung der Blausäure auf das Herz besteht in einer Lähmung der motorischen Nervenorgane, von welchen die normalen Herzcontractionen abhängen. Das isolierte Froschherz wird in einer halben Stunde im erschlafften Zustande zum Stillstand gebracht, wenn die Nährflüssigkeit auf 1 Liter 2,5 mg

1) v. Ittner, Beiträge zur Geschichte der Blausäure. Freiburg u. Konstanz 1809.

2) Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 356. 1902.

Cyanwasserstoff enthält. Bei 1 mg auf 1 Liter stellt sich der Stillstand erst nach vielen Stunden ein. Atropin hebt den Stillstand nicht auf, während mechanische und elektrische Reize kräftige Pulsationen hervorrufen, so daß es sich also weder um eine Erregung der Hemmungsrichtungen noch um eine Lähmung der Herzmuskulatur handeln kann.¹⁾ Auch an Säugtieren spielen die mit dem Vagus im Zusammenhang stehenden Einrichtungen bei der Wirkung der Blausäure auf die Respiration und das Herz keine Rolle (Boehm und Knie.²⁾

Bei sehr rasch verlaufender Blausäurevergiftung, bei welcher, wie oben erwähnt, die Menschen in wenigen Minuten tot zusammenbrechen, treten alle Wirkungen, insbesondere die Respirations- und Herzlähmung gleichzeitig in ihren höchsten Graden auf, zuweilen ohne Convulsionen und andere eigenartige Symptome. Bei langsamerem Verlauf kommt immer erst die Respiration zum Stillstand, während das Herz noch fortschlägt.³⁾

Die Wirkung der Blausäure auf die Respiration läßt sich in ausgezeichneter Weise an Kaninchen in der Chloralhydratnarkose veranschaulichen. Die Einatmung einer äußerst geringen Menge Cyanwasserstoff enthaltenden Luft bewirkt sofort eine hochgradige Verstärkung der Atemzüge und gleich darauf eine Abschwächung derselben bis zum völligen Stillstand.

An Kaninchen, Katzen und Hunden bringt 1 mg Cyanwasserstoff auf 1 kg Körpergewicht bei subcutaner Injection schwere Vergiftung bis zum Aufhören der Reflexerregbarkeit hervor; in das Blut eingespritzt, bewirken 0,1—0,2 mg beim Kaninchen von 1,5 kg Körpergewicht Dyspnoe, 0,3 mg krampfartige Zuckungen, 0,4—0,5 mg Krampf und Atemstillstand (Geppert⁴⁾). Nach Gréhant soll 0,1 mg bei der Einspritzung in das Blut tödlich wirken.

Das Oxyhämoglobin bildet mit dem Cyanwasserstoff eine eigenartige Verbindung, die so beständig ist, daß die aus blausäurehaltigem Blut dargestellten, umkristallisierten und getrockneten Oxyhämoglobinkristalle ihren Blausäuregehalt behalten, der erst beim Destillieren der ersteren mit Wasser und etwas

1) Vergl. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **38**. 127. 1896.

2) Boehm u. Knie, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **2**. 129. 1874.

3) Eine Zusammenstellung von 15 tödlich verlaufenen Vergiftungsfällen bei Preyer, Die Blausäure. 2. Tl. S. 101. Bonn 1870.

4) Geppert, Über das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. S. 32.

Schwefelsäure abgegeben wird (Hoppe-Seyler¹⁾). Das blausäurehaltige Hämoglobin des sauerstofffreien Blutes geht bei der Berührung mit Luft leicht in das Oxyhämoglobin über, und selbst nach viele Stunden lang fortgesetztem Durchleiten von Wasserstoff zeigt das Blut noch die beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins (Gaehdgens²⁾), die auch nicht so leicht durch die bei der Fäulniß des Blutes im zugeschmolzenen Rohr entstehenden, leicht oxydierbaren Produkte zum Schwinden gebracht werden (Hoppe-Seyler). Diese Verbindung entsteht wahrscheinlich nicht innerhalb der unversehrten Blutkörperchen, und es läßt sich daher die hellrote, fast arterielle Farbe des Venenbluts mit Blausäure vergifteter Tiere (Cl. Bernard³⁾) damit nicht in Zusammenhang bringen. Diese Färbung ist nur während des Lebens der Tiere vorhanden. Gleich nach dem Tode der letzteren nimmt das Blut wieder ein dunkles Aussehen an (Preyer). Sicher ist, daß die Wirkung der Blausäure nicht von einer Veränderung des Blutes abhängt, denn sie kommt auch an hämoglobinfreien Tieren, Crustaceen, Mollusken (Coullon, 1819) und Insekten, obgleich weniger leicht als an Warmblütern, zustande.

Das kristallisierte Cyanhämoglobin entsteht leicht bei Einwirkung selbst sehr verdünnter Blausäure auf Methämoglobin, schwer und nur durch concentrirtere Blausäure aus Hämoglobin und Oxyhämoglobin. Es enthält in einem Molecül ein Molecül Blausäure oder eine einwertige Cyangruppe. Die Kristalle bilden ein braunes, dem trockenen Hämoglobin völlig ähnliches, geruchloses Pulver. Die Lösungen haben eine hellrote Farbe, wie die des Oxyhämoglobins.⁴⁾ Zusatz von 40 procentiger Blausäure zu unverdünntem Blut bewirkt die Umwandlung des letzteren zu einem zinnoberroten Gerinnsel.⁵⁾

1) Hoppe-Seyler, „Cyanwasserstoffhämoglobinverbindungen“. Medicin.-chem. Untersuchungen, herausgegeb. von Hoppe-Seyler. 2. Heft. S. 206. Berlin, 1867.

2) Gaehdgens, Zur Lehre der Blausäurevergiftung. Medicin.-chem. Untersuchungen, herausgegeb. von Hoppe-Seyler. 3. Heft. S. 332. Berlin 1868.

3) Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques. S. 193. Paris 1867.

4) Vergl. Kobert, Üb. Cyanmethämoglobin u. üb. d. Nachweis von Blausäure. Stuttgart, Enke, 1891; v. Zeynek, Üb. kristallisiertes Cyanhämoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 426. 1901; Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1907. 468.

5) L. Lewin, Spektrophotographische Untersuchungen üb. die Einwirkung von Blausäure auf das Blut. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 337.

Die Sauerstoffaufnahme ist zu Anfang der Blausäurevergiftung, vor dem Eintritt der Krämpfe, wenig verändert, meist etwas gesteigert, später erheblich vermindert. Die Kohlensäure wird zunächst infolge der heftigen Respirationsbewegungen, wie bei der Apnoe, aus dem Blute ausgetrieben, und die Ausscheidung ist daher vermehrt; später sinkt sie entsprechend der verminderten Sauerstoffaufnahme (Gaechgens; Geppert).

Blausäuremengen, die nicht stärkere Giftwirkungen herbeiführen, verhalten sich entweder ganz indifferent oder verursachen bloß Eingenommenheit des Kopfes, Schwindel, ein eigenartiges Gefühl auf der Brust und Kratzen im Halse. Ob die Wirkung, die diesen Erscheinungen zugrunde liegt, therapeutisch in Betracht kommt, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Für die Anwendung dieses Mittels fehlen gegenwärtig selbst die gewöhnlichen empirischen Indicationen. Das Bittermandelwasser, welches, abgesehen von den bitteren Mandeln, das einzige Blausäurepräparat der deutschen Pharmakopoe bildet, ist in allen Fällen seiner Anwendung mehr Geschmacks corrigens als Arzneimittel. Obgleich die Blausäure schon in den kleinsten Gaben eine sehr bedeutende Verstärkung der Respirationsbewegungen verursacht, so kann sie doch in diesem Sinne nicht therapeutisch, z. B. in Collapszuständen, verwendet werden, weil auch nach den geringsten, erregend wirkenden Gaben auf die Erregung ein lähmungsartiger Zustand folgt.

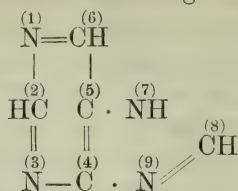
1. Aqua Amygdalarum amararum, Bittermandelwasser. Wäßriges, mit Weingeist versetztes Destillat aus bitteren Mandeln, welches 0,1% Cyanwasserstoff oder wasserfreie Blausäure, CNH, und etwas Benzaldehyd (Bittermandelöl) enthält. Gaben 0,5—2,0!, täglich 6,0!

2. Amygdalae amarae, bittere Mandeln.

6. Gruppe des Coffeins.

Diese Gruppe umfaßt eine größere Anzahl teils natürlich im Tierkörper und im Pflanzenreich vorkommender, teils synthetisch dargestellter **Purinderivate**, von denen in pharmakologischer Hinsicht das Coffein und Theobromin, in physiologischer die Harnsäure am wichtigsten sind.

Das Purin hat die Zusammensetzung:



Die Derivate des Purins entstehen dadurch, daß an die von E. Fischer in der vorstehenden Weise numerierten Glieder andere Atome oder Atomgruppen in verschiedener Anzahl und Combination teilweise durch Substitution sich anlagern, und zwar an die mit 2, 6 und 8 bezeichneten C-Atome hauptsächlich O, Oxyalkyl- oder Aminogruppen, an die 4 N-Atome Methyl oder andere Kohlenwasserstoffe.

Das Hypoxanthin enthält an dem C-Atom Nr. 6 ein Atom O, es ist daher nach der auf dieser Numerierung gegründeten Nomenclatur 6-Oxypurin, das Xanthin ist 2.6-Dioxypurin, das Theobromin 3.7-Dimethylxanthin oder 3.7-Dimethyl-2.6-dioxypurin, das Coffeïn 1.3.7-Trimethylxanthin. Die Harnsäure ist 2.6.8-Trioxypurin, das Guanin 2-Aminohypoxanthin, das Adenin 6-Aminopurin. Die halogen- und schwefelhaltigen Substitutionsprodukte der Purinbasen sind noch nicht pharmakologisch untersucht.

Die Pflanzen, in denen das Coffeïn und Theobromin, diese zu den stickstoffhaltigen tierischen Stoffwechselprodukten in so naher Beziehung stehenden Verbindungen, enthalten sind, liefern in allen Gegenden der Erde sehr geschätzte Genußmittel. Die getrockneten Blätter des Teestrauches, die Früchte des Cacao- und Kaffeebaumes beherrschen bekanntlich den Weltmarkt. Die von *Cola acuminata* stammenden, schon den alten arabischen Ärzten bekannten Gurru- oder Colanüsse werden von den Eingeborenen Binnenafrikas als wertvolles Genußmittel auf Handelswegen weit durch das Innere des Weltteils verbreitet (Schweinfurth). Amerika produciert den theobrominhaltigen Cacao, und neben diesem haben hier die unter dem Namen Yerba Maté oder Paraguaytee bekannten getrockneten Blätter der *Ilex paraguayensis* und die aus der *Paullinia sorbilis* bereitete Guaranapaste, in welcher zugleich Coffeïn und Theobromin vorkommen, eine große locale Bedeutung. Auch in *Sterculia planifolia* sowie dem nordamerikanischen Apalachen- und dem südafrikanischen Buschtee, von denen ersterer verschiedenen *Ilex*-, letzterer mehreren *Cyclopia*-arten entstammt, findet sich Coffeïn.

Die **Wirkungen des Coffeïns** sind am genauesten untersucht und können daher als Grundlage für die Beurteilung

der Wirkungen der übrigen Purinderivate dienen. Sie betreffen einerseits das Centralnervensystem, das in verschiedenen Gebieten eine mehr oder weniger hochgradige Steigerung seiner Erregbarkeit erfährt, und andererseits die quergestreiften Muskeln, die bei kleinen Gaben an Leistungsfähigkeit gewinnen, bei großen in einen Zustand von Steifigkeit versetzt werden, der mit der Wärme- und Totenstarre identisch zu sein scheint.

Die Steifigkeit der Muskeln mit Coffein vergifteter Frösche erwähnt zuerst Voit (1860), der diese Veränderung aber nicht von einer direkten Muskelwirkung, sondern von einer Transsudation von Flüssigkeit infolge von Gefäßerweiterung ableitete. Pratt (1868) und unabhängig von diesem Johannsen (1869) erkannten zuerst die direkte Wirkung des Coffeins auf die Muskeln. Pratt scheint sie als eine Reizung der letzteren aufgefaßt zu haben, während Johannsen ihren Charakter richtig erkannte und sie mit der Totenstarre verglich.

An der *Rana esculenta* stellt sich nach Gaben von 15 bis 20 mg zunächst nur ein typischer Tetanus ohne andere Erscheinungen ein. Abgesehen von der längeren Dauer gleicht derselbe völlig dem Strychnintetanus und braucht deshalb hier nicht besonders beschrieben zu werden. Bei der *R. temporaria* tritt umgekehrt anfangs nur die Muskelveränderung ohne eine Spur erhöhter Reflexerregbarkeit auf.¹⁾ In den mäßigen Graden der Vergiftung gleichen sich diese Unterschiede an beiden Froscharten nach einiger Zeit völlig aus. Die Muskelstarre ist dann weniger ausgeprägt, die Zuckungcurve aber nach den Untersuchungen von Buchheim und Eisenmenger²⁾ derartig verändert, daß ihr absteigender Schenkel um das 2—3fache verlängert erscheint.

Die Muskelstarre beginnt an der Applicationsstelle und verbreitet sich von da verhältnißmäßig langsam, erst auf die benachbarten und dann auf entferntere Organe. Einzelne Muskeln, ja sogar Teile desselben Muskels sind oft schon ganz starr und haben durchgängig oder streckenweise ihre Erregbarkeit verloren, während die benachbarten Partien noch völlig intact erscheinen. — Die Wirkung des Coffeins auf die contractile Substanz des Muskels ist eine so heftige, daß eine Lösung von 1 Teil desselben in 4000 Teilen Blutserum isolierte Muskelbündel wie siedendes Wasser verändert.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 62. 1874.

2) Buchheim und Eisenmenger in: Eckhard, Beiträge zur Anatom. u. Physiol. 5. 112. Gießen 1870.

Jacobj und Golowinski¹⁾ fanden in Versuchen an isolierten intacten Muskelfibrillen, daß, wenn man die Empfindlichkeit der Muskeln von *Rana temporaria* gleich 1 setzt, die der *R. esculenta* dem Coffein gegenüber 14 mal, dem Theobromin 12 mal und dem Theophyllin 9 mal weniger empfindlich sind.

Alexander Schmidt und seine Schüler²⁾ zeigten, daß die unter der Mitwirkung von Coffein totenstarr gewordenen Frosch- und Säugtiermuskeln mehr von dem Gerinnungsferment enthalten, als einfach erstarrte Muskeln. Das Coffein verstärkt also die Ursache der Starre.

In Gaben unter 1 mg erhöht das Coffein an Fröschen die Summe der bis zum Eintritt der Ermüdung durch Einzelzuckungen geleisteten Arbeit der Muskeln (Kobert³⁾) sowie auch das Maximum der Arbeit einer Einzelzuckung und die absolute Kraft (Dreser⁴⁾). Dabei wird die Muskeleerregbarkeit gesteigert (Paschkis und Pal⁵⁾). •

Der Herzmuskel erfährt bei Fröschen erst nach sehr großen Gaben eine ähnliche Starre, wie die übrigen quergestreiften Muskeln. Nach kleineren Gaben macht sich in der Regel nur eine Pulsverlangsamung bemerkbar. Die absolute Kraft des Herzens wird durch sehr kleine Gaben vermehrt (Dreser⁶⁾).

An Säugetieren tritt bei der Coffeinwirkung der Tetanus in den Vordergrund und verdeckt die Erscheinungen der übrigen Wirkungen auf das Centralnervensystem. Vor dem Eintritt des Tetanus beobachtet man an Hunden und Katzen nur Erbrechen und Durchfälle. Der Tod erfolgt durch allgemeine Lähmung. Dagegen wird bei der Injection des Coffeins in das Blut, und zwar bei Kaninchen und Katzen nach 0,08–0,10 g pro kg Körpergewicht (Uspensky, 1868; Johannsen, 1869; Aubert, 1872), bei Hunden schon nach der Hälfte dieser Mengen der Tod durch Herzlähmung herbeigeführt. Bei subcutaner

1) Jacobj und Golowinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 286.

2) Klemptner, Über die Wirkung des destillierten Wassers u. des Coffeins auf die Muskeln u. über die Ursache der Muskelstarre. Diss. Dorpat 1883. Kügler, Über die Starre des Säugtiermuskels. Diss. Dorpat 1883.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **15**. 22. 1881.

4) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **27**. 50. 1890.

5) Paschkis u. Pal, Medic. Jahrb. d. Gesellsch. d. Wiener Ärzte. 1886. 611.

6) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **24**. 221. 1887.

Application sind mindestens 0,5 g Coffein pro kg Tier erforderlich, um tödlich zu wirken. Kleinere Gaben verursachen eine auffallende Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei atropinisierten Tieren nicht ausbleibt, so daß eine Aufhebung der Hemmungswirkung dabei nicht im Spiele sein kann.

Der Blutdruck ist von dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren abhängig. Das Coffein erregt, wie andere Gebiete des Centralnervensystems, auch die Ursprünge der Gefäßnerven, und infolge der Gefäßverengerung steigt der Blutdruck um mäßige Beträge. Die Steigerung trat in den Versuchen von Vinci¹⁾ an Hunden und Kaninchen auch dann ein, wenn der Blutdruck vorher durch stärkere Aderlässe erniedrigt war. Die Versuche von Bock²⁾ an Kaninchen nach dem oben (S. 31) erwähnten Verfahren, wobei das Herz vom großen Kreislauf isoliert war, haben ergeben, daß das Coffein durch seine Wirkung auf das Herz den Blutdruck nicht wesentlich steigert, während die Pulsfrequenz in manchen Fällen um 30–50% erhöht wird. Herz und Blutdruck verhalten sich also wie bei Accelerans-erregung, d. h. es wird bei vermehrter Frequenz der Herzschläge in der Zeiteinheit nicht mehr Blut in das arterielle System gepumpt als vor der Anwendung des Coffeins, so daß das Volum eines jeden Pulses vermindert ist. Größere Gaben, 4–6 mg, vermindern das Pulsvolum so stark, daß der Blutdruck sinkt. Die Abnahme des Pulsvolums wird durch die Wirkung des Coffeins auf den Herzmuskel bedingt, dessen Neigung zur Verkürzung gesteigert und der Übergang in die Diastole erschwert ist. Zenetz (1899) hat beim Menschen eine Verkleinerung des Herzens percussorisch feststellen können. Erreicht die Wirkung noch höhere Grade, so wird die Herztätigkeit unregelmäßig, arhythmisch (Johannsen, Aubert).

An Menschen hat man nach innerlichen Gaben von 0,5–0,6 g rauschähnliche Erregungszustände beobachtet, bestehend in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Zittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Gedankenverwirrung, Delirien, schließlich Schläfrigkeit (C. G. Lehmann, J. Lehmann, 1853, u. a.). In einzelnen Fällen blieben jene Gaben fast ohne Wirkung (C. G. Lehmann, Aubert), und selbst eine Menge von 1,5 g

1) Vinci, Archivio di Farmacol. e Terap. **3**, 385. 1895.

2) Boch, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **43**, 367. 1900.

rief keine stärkere Vergiftung hervor (Frerichs, 1849). Routh (1883) beobachtete an einem Erwachsenen nach 4 g Coffeincitrat Ohnmachtsanwandlungen, Zittern in den Extremitäten, Erbrechen, Durchfälle, Schmerzen im Leibe, häufiges Harnlassen, kleinen, beschleunigten Puls. Aufregung mit Angstgefühl, Schlaflosigkeit, hochgradige Steigerung der Pulsfrequenz kommen bei arzneilichen Gaben von etwa 1 g vor.

Die Erscheinungen seitens des Gefäßsystems sind, wie an Tieren, Herzklopfen, Steigerung der Pulsfrequenz und Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit.

Das **Theobromin** wirkt stärker muskelerstarrend, aber weniger krampflegend als das Coffein. Es verengt daher die Gefäße nicht und steigert dementsprechend auch den Blutdruck nicht. Sein Einfluß auf die Muskelarbeit und die Muskelregbarkeit ist qualitativ der gleiche wie nach Coffein.

Schon vor längerer Zeit hatte man mehrfach die Beobachtung gemacht, daß der chinesische Tee und das Coffein Harndrang und **verstärkte Harnabsonderung** hervorzubringen im Stande sind. Beide Präparate sind deshalb in demselben Sinne wie die Digitalis als Diuretica empfohlen worden, und das Coffein und Theobromin haben eine große Bedeutung als harntreibende Mittel erlangt.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß das Coffein in den verschiedensten Krankheiten die Harnmenge öfters ganz außerordentlich vermehrt, in manchen Fällen dagegen dieselbe unter anscheinend ganz gleichen Bedingungen gar nicht beeinflußt.

Zur Erklärung dieser unzweifelhaft constatirten diuretischen Wirkung nahm man auf Grund sphygmographischer Beobachtungen bei Herzkranken an, daß durch das Coffein die Füllung der Arterien vermehrt werde, wie durch die Digitalis. Dabei handelte es sich aber nur um eine verstärkte Spannung der Arterienwand, infolge des oben erwähnten Einflusses des Coffeins auf die Gefäßweite. Alle Untersuchungen haben auf das bestimmteste zu dem Resultat geführt, daß das Coffein unter keinerlei Bedingungen eine Blutdrucksteigerung durch stärkere Füllung der Arterien hervorbringt, von der, wie bei der Digitalis, die Diurese abgeleitet werden könnte. Außerdem ergaben auch klinische Beobachtungen, daß die Vermehrung der Harnmenge unter Umständen eintritt, unter denen von einer Regulierung der Herztätigkeit nicht die Rede sein kann (Bronner und Kussmaul¹⁾). Endlich haben eingehende

1) Bronner, Über d. diuret. Verwendung des Coffeins. Diss. Straßburg 1886.

experimentelle Untersuchungen Klarheit in diese Verhältnisse gebracht (v. Schroeder¹⁾).

Wird an Kaninchen die aus der Blase entleerte oder direkt aus den Ureteren ausfließende Harnmenge vor und nach der Einverleibung von Coffein bestimmt, so findet man dieselbe unter dem Einfluß des letzteren, wie bei den klinischen Beobachtungen, in manchen Fällen außerordentlich gesteigert, in anderen wenig oder garnicht verändert. Dieses schwankende Resultat wird dadurch bedingt, daß infolge der tetanisierenden Wirkung des Coffeins, ähnlich wie nach Strychnin, die Gefäßnervencentren erregt und die Gefäße aller Gebiete und auch der Nieren verengert werden. Hierdurch wird die Blutzufuhr zu den letzteren beeinträchtigt und die Harnsekretion vermindert oder unterdrückt. Das erfolgt aber nicht regelmäßig, weil nach kleineren Coffeingaben die Erregung der Gefäßnervencentren von dem Zustand der Erregbarkeit der letzteren abhängig ist und dieser unter verschiedenen Bedingungen sehr ungleich zu sein pflegt. Verhindert man von vornherein jeden Nerveneinfluß auf die Nierengefäße, indem man die zu den letzteren tretenden Nervenfasern durchschneidet, oder vermindert man durch Chloralhydrat oder Paraldehyd die Erregbarkeit der Gefäßnervencentren, so bleiben die Erregung der letzteren durch das Coffein und die Verengung der Gefäße aus, und es erfolgt regelmäßig eine Vermehrung der Harnsekretion, die an Kaninchen einige Stunden anhält und auf der Höhe der Wirkung die Harnmenge nicht selten auf das 30—40fache der normalen steigert. In der tiefen Chloral-, Chloroform- oder Äthernarkose wird nach den Untersuchungen von Hellin und Spiro²⁾ infolge der Gefäßerweiterung eine Überfüllung der Glomerulusschlingen und dadurch eine bis zum Verschwinden gehende Verkleinerung des Raumes zwischen den Glomerulusschlingen und der Kapsel bewirkt. In diesem Falle hört die Harnabsonderung auf. An Hunden gelingt es auch nach Anwendung von Paraldehyd oder Chloralhydrat nicht, durch Coffein oder Theobromin eine so starke Vermehrung der Harnsekretion zu erzielen, wie an Kaninchen. Doch betrug die Zu-

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 39. 1886. **24**. 85. 1887.

2) Hellin u. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 368. 1897.

nahme in einem Versuche immerhin das Dreifache der Menge vor der Coffeinapplication (v. Schroeder).

Die meisten Purinderivate wirken mehr oder weniger stark diuretisch. Es steht daher diese Wirkung mit dem Purinkern im Zusammenhang. Daher kann die durch diese Stoffe verstärkte Harnabsonderung der Kürze wegen als **Purindiurese** bezeichnet werden.

Die Erklärung der diuretischen Wirkung der Purinderivate macht einige Schwierigkeiten, weil die Ansichten über die Vorgänge bei der Harnsekretion immer noch weit auseinandergehen, indem der Sekretionstheorie die Filtrationstheorie entgegengehalten wird. Wenn man aber alle bei pharmakologischen und physiologischen Versuchen gewonnenen Tatsachen zusammenfaßt, so gelangt man ungezwungen zu der Annahme, daß die Nieren im wesentlichen im Sinne Heidenhains wahre drüsige Sekretionsorgane sind, die aus zwei, morphologisch und funktionell verschiedenen Abteilungen, den Glomeruli und den Harnkanälchen bestehen, als deren aktive Drüsenelemente einerseits die Epithelien auf den Gefäßknäueln innerhalb der Bowman-Müllerschen Kapsel und andererseits die Epithelien innerhalb der Harnkanälchen anzusehen sind.

Die Glomeruli können mit den Schweißdrüsen verglichen werden, weil sie wie diese Wasser und nur wenig feste Bestandteile ausscheiden. Bei beiden hängt die Sekretion im wesentlichen von der reichlichen Zufuhr von Wasser ab. Die Schweißdrüsen stehen außerdem unter Nerveneinfluß. Vielleicht unterliegt auch die Wandung der Glomerulusgefäße einem solchen Einfluß. Die Schweißdrüsen und Nieren stehen zu einander bekanntlich in dem Verhältniß, daß, wenn die Schweißabsonderung sehr stark ist, die Nieren wenig Wasser ausscheiden. Man kann annehmen, daß den Schweißdrüsen in Bezug auf dieses Verhältniß die Glomeruli entsprechen.

Den Harnkanälchen muß die Aufgabe zugeschrieben werden, die überflüssigen festen Stoffe aus dem Blute zu entfernen, wenn zu ihrer Ausscheidung durch die Glomeruli in Form ganz verdünnter Lösungen, wie in der Regel, nicht genug Wasser zur Verfügung steht. Die Epithelien der Harnkanälchen sind danach auf feste Stoffe und ihre concentrirten Lösungen eingestellt.

Die Tätigkeit der Glomeruli und Kanälchen ist derartig geregelt, daß die Entfernung des Überschusses an Wasser

und festen Stoffen gesichert ist, unabhängig davon, in welchem Mengenverhältniß diese zueinander im Blute stehen.

Wenn z. B. in 24 Stunden 1500 ccm Harn mit 2% Harnstoff abgesondert werden, so kann die Tätigkeit der beiden Abteilungen der Nieren derartig gedacht werden, daß die Hauptmenge des Harnstoffs in Form einer concentrirten Lösung von 20, 30, 50 % oder mehr in die Harnkanälchen ausgeschieden und hier erst durch das wäßrige Glomerulussekret auf 2% verdünnt wird.

Diese Auffassung über die Vorgänge bei der Harnsekretion könnte unvereinbar erscheinen mit der Ausscheidung der Harnsäure und ihrer schwer löslichen Natrium- und Ammoniumsalse, weil diese nicht als concentrirte Lösungen von den Epithelien der Harnkanälchen aufgenommen werden können. Dennoch findet ihre Ausscheidung mit Leichtigkeit auch bei solchen Tieren statt, die, wie z. B. Vögel in wasserarmen Gegenden bei trockenem Futter, dürstende Schlangen und namentlich Insekten deren Nieren keine Glomeruli haben, verhältnißmäßig viel Harnsäure oder harnsaures Ammon und nur wenig Wasser ausscheiden. Man muß annehmen, daß in diesen Fällen die Ausscheidung nicht in Form einer Lösung, sondern in Form äußerst kleiner, fester Teilchen erfolgt, die erst in den Harnkanälchen, bei Schlangen nach Regaud und Policard (1904) in den tubuli contorti, zu Conglomeraten zusammentreten.

Da von den Glomeruli nicht reines Wasser, sondern eine sehr verdünnte Lösung ausgeschieden wird, so steigt mit der Zunahme des Harnwassers auch die Ausscheidung der festen Bestandteile, solange die zur Ausscheidung verfügbare Menge der letzteren nicht erschöpft ist.

Die Annahme, daß der ursprüngliche, durch Filtration ausgeschiedene, sehr verdünnte Harn durch Rückresorption von Wasser in den Harnkanälchen concentrirt werde, führt zu Konsequenzen, die geradezu unmöglich erscheinen. Bock¹⁾ fand, daß nach Injection von Chlorkalium in das Blut von Kaninchen der Procentgehalt des Harns an Kalium den des Blutserums so weit überstieg, daß, wenn es sich um eine Filtration handelte, Flüssigkeitsmengen zurückresorbiert werden müßten, welche die abgesonderte Harnmenge um das 13—23fache übersteigen würden.

Fast ins Ungemessene gestaltet sich dieses Verhältniß zwischen der entleerten Harnmenge und der notwendigerweise zurückresorbierten Wassermenge, wenn man nach der Filtrationstheorie die Ausscheidung des Zuckers im Diabetes erklären will. Wenn z. B. in den schwersten Fällen dieser Krank-

1) Bock, Arch. f. Path. u. Pharmakol. 57. 183. 1907.

heit täglich 1000 g Zucker ausgeschieden werden und das Glomerulusfiltrat 1,0% Zucker enthielte¹⁾, so würden 100 Liter dieses Filtrats erforderlich sein, um die 1000 g Zucker zu liefern. Diese 100 Liter müßten dann in den Harnkanälchen bis auf wenige Liter resorbiert werden, um das Filtrat auf die Concentration des diabetischen Harns an Zucker zu bringen. Der Zuckergehalt von 1,0% im Glomerulusfiltrat ist sicher viel zu hoch gegriffen. Falls er nur 0,5% betragen sollte, so müßten in 24 Stunden nicht 100, sondern nahezu 200 Liter zurück-resorbiert werden.

Was die **Ursache der Purindiurese** betrifft, so ist es zunächst unzweifelhaft, daß sie unabhängig vom Blutdruck zustande kommt und vom letzteren nicht mehr beeinflusst wird als die normale Harnsekretion. Hieraus läßt sich schließen, daß die Purinderivate in eigenartiger Weise die bei der Sekretion beteiligten Epithelien in den Nieren zur vermehrten Tätigkeit anregen, und vor allem die der wasserabsondernden Glomeruli, da es zuweilen gelingt, die Harnabsonderung an Kaninchen auf das 30–50fache zu steigern. Es fragt sich aber, ob auch die Epithelien der Harnkanälchen sich an dieser vermehrten Tätigkeit beteiligen. Für diese Beteiligung sprechen in unzweideutiger Weise die Versuche von W. v. Schroeder²⁾, in denen er die während der Coffeindiurese in einer bestimmten Zeit erhaltene Harnmenge und darin die Trockensubstanz bestimmte. In allen Versuchen war die Menge der letzteren so groß, daß ihre Ausscheidung durch das wäßrige Sekret der Glomeruli nicht erklärt werden kann. Schroeder fand z. B. in zwei Versuchen, daß die Harnmenge um das 3,0 und 3,4fache, die Menge der Trockensubstanz darin um das 1,95 und 2,44fache zunahm, so daß also die Zunahme des Wassers zu der der Trockensubstanz sich verhält wie 100:65 und 100:71. Es ist daher die Annahme berechtigt, daß die Purinderivate auch die secernierende Tätigkeit der Epithelien der Harnkanälchen erhöhen. Dreser³⁾ fand, daß bei Coffeindiurese die osmotische Spannung des Harns stets unter die des Blutes sank, ein Beweis für die wirkliche Drüsenthätigkeit. Eine mikroskopische Veränderung der Nierenepithelien infolge

1) Vergl. Naunyn, Der Diabetes melitus. 2. Aufl. Wien 1906. S. 167 u. 187.

2) a. a. O. oben S. 99.

3) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 303. 1892.

der verstärkten Tätigkeit der letzteren hat sich nicht nachweisen lassen (Baldi, 1892). Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, daß eine länger andauernde Anwendung größerer Coffeinemengen schließlich zu Veränderungen der Nierenepithelien Veranlassung geben könnte.

Es ist wahrscheinlich, daß die Purinderivate infolge ihrer allgemeinen Wirkung auf das Zellprotoplasma die Tätigkeit der Lymphzellen in ähnlicher Weise steigern, wie die der harnabsondernden Nierenepithelien, und daß die verstärkte Lymphabsonderung das Zustandekommen der Diurese begünstigt. Für den Zusammenhang der Diurese mit der Lymphabsonderung spricht auch die Beobachtung von Spiro und Voigt¹⁾, daß das Coffein bei Kaninchen die Lymphabsonderung steigert, bei Hunden nicht, bei denen auch die diuretische Wirkung sehr gering ist. Bock²⁾ fand, daß während einer halben Stunde in der Theophyllindiurese anderthalbmal mehr Phosphorsäure ausgeschieden wurde, als im Serum enthalten war. Diese Phosphorsäure stammt also aus den Geweben; das Resultat dieser Versuche bestätigt ebenfalls die Annahme, daß bei der diuretischen Wirkung der Purinderivate die Gewebe beteiligt sind.

Mit der vermehrten Diurese ist bei Kaninchen ein Übergang von **Zucker in den Harn** verbunden, wenn die Tiere vorher mit der Nahrung reichliche Mengen von Kohlenhydraten aufgenommen haben (Jacobj³⁾). Richter und auch U. Rose⁴⁾ fanden in solchen Fällen einen vermehrten Zuckergehalt des Blutes, Rose z. B. nach extraperitonealer Unterbindung der Nierengefäße ohne Diuretin im Mittel 0,132%, nach der Anwendung des letzteren 0,307% Zucker. Schilling⁵⁾ beobachtete, daß bei gleicher Nahrung nach Coffein normale Kaninchen starke Harnmengen mit niedrigem Zuckergehalt, solche mit nur einer Niere geringe Harnmengen mit höherem Zuckergehalt ausschieden. An dieser Glykosurie sind also wohl gleichzeitig die Vermehrung des Zuckers im Blute und seine beschleunigte Ausscheidung durch die Nieren beteiligt. •

1) Ergebnisse der Physiologie. I. 1. S. 436. 1902.

2) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **58**. 227. 1908.

3) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 213. 1895.

4) Rose, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 15. 1903.

5) Schilling, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 140. 1904.

Nicht alle Purinderivate eignen sich für die **praktische Anwendung als Diuretica**. Sie unterscheiden sich untereinander im wesentlichen durch das Stärkeverhältniß ihrer Wirkung auf das Centralnervensystem einerseits und auf die Muskeln und das Zellprotoplasma andererseits. Mit der Wirkung auf die letzteren, die man nach der Muskelstarre beurteilen kann, geht die Diurese Hand in Hand. Umgekehrt beeinträchtigt ein stärkeres Hervortreten der erregenden Wirkungen auf das Centralnervensystem ihr Zustandekommen. Durch diese Wirkung wird auch die Erregbarkeit der Ursprünge der Gefäßnerven gesteigert und infolgedessen eine übernormale Verengung der kleinen Arterien auch in den Nieren sowie eine verminderte Blutzufuhr zu den letzteren und durch diese, wie bereits oben (S. 99) angegeben ist, eine Beeinträchtigung der Harnabsonderung herbeigeführt. Bei der Auswahl eines Purinderivats als Diureticum hat man deshalb darauf zu achten, daß die Muskel- und Protoplasmawirkungen im Vergleich zu der Nervenwirkung stärker hervortreten. Dieser Forderung entspricht das Theobromin mehr als das Coffein und in noch höherem Maße das Theophyllin oder 1.3-Dimethylxanthin.

Man hat daher aus den vorstehend angeführten Gründen bisher statt des Coffeins das Theobromin, namentlich in Form der leicht löslichen, Diuretin genannten Verbindung mit Natriumsalicylat als Diureticum bevorzugt. Ihm überlegen ist das **Theophyllin**, welches in sicherer Weise eine oft ungewöhnliche Steigerung der Harnabsonderung veranlaßt. Da ihm auch die erregenden Wirkungen auf das Nervensystem nicht ganz fehlen, so kann es namentlich bei nervösen Personen zuweilen vorkommen, daß nach seiner Anwendung, wie auch nach der des Coffeins und Theobromins, Kopfschmerz, unbedeutende allgemeine Erregungszustände und Beeinträchtigung des Schlafes auftreten. Bei nervösen Personen könnte infolge der gesteigerten Erregbarkeit auch eine die Diurese beeinträchtigende Verengung der Nierenarterien in Betracht kommen. Die gleichzeitige Verabreichung kleinerer Gaben von Chloralhydrat, Paraldehyd oder eines anderen Schlafmittels dieser Kategorie wird das Auftreten dieser Störungen leicht verhindern.

Die Wirkung des Theophyllins auf das Zellprotoplasma, von der die diuretische Wirkung abhängt, macht sich zuweilen

auch an der Magenschleimhaut geltend und verursacht in manchen Fällen Übelkeit, Appetitlosigkeit, seltener Erbrechen und Durchfälle. Eine zweckmäßige Anwendungsweise des Mittels wird das Auftreten solcher Erscheinungen mindestens auf seltene Fälle einschränken. Die epileptischen und epileptiformen Krämpfe, die in einzelnen Fällen bei der Anwendung des Theophyllins beobachtet sind, haben mit dem letzteren, direkt wenigstens, nichts zu tun, da, abgesehen von anderen Gründen, das Theophyllin nicht epileptiforme, sondern tetanische Krämpfe hervorruft.

Die Anwendung des Theophyllins geschieht am zweckmäßigsten in Form einer wäßrigen Lösung von Theophyllinnatrium. Wenn man eine Lösung von 2,25 g Theophyllinnatrium in 300 g Wasser herstellt, so enthält jeder Eßlöffel voll 0,1 g Theophyllin. Davon gibt man anfangs 2×1 Eßlöffel $= 2 \times 0,1$ g täglich und steigt allmählich. In manchen Fällen wird man mit 2×2 Eßlöffel $= 2 \times 0,2$, also 0,4 g täglich auskommen. Höhere Gaben als 3×3 Eßlöffel $= 3 \times 0,3$ g, also 0,9 g täglich, werden kaum erforderlich sein. Wo diese keine ausreichende Diurese bewirken, da werden auch größere Gaben selten Erfolg haben. Kleinere Gaben mehrere Male am Tage zu geben, z. B. $5 \times 0,1$ g, ist nicht zweckmäßig, weil die jeweils resorbierte Menge zu gering sein würde, um die gewünschte Wirkung hervorzubringen.¹⁾

Das Paraxanthin oder 1,7-Dimethylxanthin ruft im wesentlichen nur Muskelstarre hervor. Unter allen bisher untersuchten Purinderivaten wirkt es daher in Versuchen an Tieren am stärksten diuretisch.²⁾ Bei der therapeutischen Anwendung als Diureticum scheint es aber gegen das Theophyllin zurückzustehen, vielleicht weil es im Organismus leichter zersetzt wird als das letztere. Recht wirksam ist das Dimethylamino-Paraxanthin.³⁾ Auch die Monomethylxanthine verursachen eine starke Diurese (Albanese⁴⁾).

Was die specielleren **Indicationen für die Anwendung dieser Diuretica** betrifft, so ist es vorteilhaft, sie bei Herzkrankheiten, in denen die Verminderung der Nierensekretion

1) Vergl. über die Anwendung des Theophyllins als Diureticum Deutsch. Arch. f. klin. Medic. **82**. 395. 1905.

2) Vergl. Ach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **44**. 319. 1900.

3) Forschbach u. S. Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **56**. 186. 1907.

4) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **43**. 305. 1900.

Folge des niederen arteriellen Blutdruckes ist, mit der Digitalis zu combinieren. Bei Nierenerkrankungen ist ihre Bedeutung darin zu suchen, daß der Rest der gesunden Epithelien zu vermehrter Tätigkeit angeregt und der durch die Erkrankung entstandene Ausfall compensiert wird.

Bemerkenswert ist noch, daß das Hypoxanthin oder 6-Oxypurin an Fröschen nur Tetanus, das 8-Oxypurin dagegen nur Muskelstarre hervorbringt, und daß die Äthoxyverbindungen deutlich narkotisch wirken.¹⁾

Im Organismus werden Coffein und Theobromin zum größten Teil zersetzt. Eine geringe Menge geht unverändert in den Harn über, und 10 % finden sich im letzteren in Form verschiedener Abbauprodukte. Von diesen entsteht das 3-Methylxanthin beim Hund aus Coffein (Albanese²⁾) und bei Menschen, Hunden und Kaninchen aus Theobromin (Krüger und Schmidt³⁾), das 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) aus Theobromin bei Menschen, Kaninchen und Hunden, und auch aus Coffein (Gottlieb und Bondzyńsky⁴⁾), das 1,3-Dimethylxanthin oder theophyllin aus Coffein beim Menschen (Albanese) und beim Hund (Krüger⁵⁾). Im Harn von Kaninchen fand Albanese nach Coffein auch Xanthin.

Die Bedeutung des Coffeins und Theobromins in den betreffenden Genußmitteln, Kaffee, Tee und Schokolade, läßt sich auf die geschilderten Veränderungen der Muskeln und des Nervensystems zurückführen. Wenn durch das letztere infolge körperlicher Ermüdung und Erschöpfung der Willensreiz nur träge zu den Muskeln fortgeleitet wird, und wenn diese nur schwer den Rest ihrer potentiellen Energie in Arbeit umzusetzen im Stande sind, so beseitigt das Coffein einerseits die verstärkten Widerstände im Centralnervensystem, dessen Erregbarkeit es erhöht, und disponiert andererseits die Muskeln, leichter aus dem erschlafften in den verkürzten Zustand überzugehen. Der letztere wird ein dauernder, wenn die Wirkung zu stark ist. Das Mittel braucht dabei weder die Erregbarkeit noch die absolute Leistungsfähigkeit des normalen Muskels zu steigern.

1) Ber. der d. chem. Ges. **34**. 2550. 1901.

2) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 449. 1895; Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2280. 1899.

3) Krüger u. Schmidt, Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2677. 1899. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **45**. 259. 1901.

4) Gottlieb u. Bondzyńsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 45. 1895; **37**. 385. 1896.

5) Krüger, Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2818. 1899.

Wenn der Anlaß zur Muskelcontraction fehlt, wenn also jemand nach dem Genuß von Kaffee, Tee, Schokolade seine Muskeln nicht in Tätigkeit setzen, sondern in Ruhe verharren will, so kommt die Wirkung des Coffeins nur allenfalls dadurch zur Geltung, daß das Gefühl von körperlicher Ermüdung, wenn ein solches vorher bestand, mehr oder weniger vollständig beseitigt wird. Über den Einfluß des Coffeins auf die Ausnutzung der Muskelenergie hat man auch an Menschen mittelst des sogenannten Ergographen Versuche angestellt.¹⁾ Doch ist dieses Verfahren zur Erlangung zuverlässiger Resultate nicht ausreichend, weil die letzteren durch mancherlei Umstände, insbesondere durch psychische Zustände der Versuchsperson in unübersehbarer Weise beeinflusst werden. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit kommt bei Menschen selbst nach Gaben von Coffein, die schwerere Vergiftungserscheinungen hervorrufen, nicht zustande. Diese Genußmittel können daher auch von reflexempfindlichen, nervösen Personen ohne Schaden gebraucht werden.

Zur Bereitung des Kaffeeaufgusses werden die Bohnen bei 200—220° geröstet, wobei der absolute Gehalt an Coffein mehr oder weniger stark vermindert wird, während der Procentgehalt infolge des gleichzeitigen Wasserverlustes im wesentlichen unverändert bleibt. Wieviel von dem Coffein in den Aufguß übergeht, hängt von der Art der Zubereitung des letzteren ab. Gewöhnlich enthält eine kleine Tasse oder 150 ccm aus 15 g gerösteter Bohnen bereiteten Kaffeefiltrats 0,10—0,12 g Coffein²⁾ und ebensoviel eine Tasse eines aus 5—6 g Teeblättern bereiteten Aufgusses (Aubert³⁾). Diese Mengen erscheinen genügend, um jene Grade der Wirkungen herbeizuführen, welche allein wohltätig sein können; denn nach 0,5—0,6 g treten bisweilen schon Vergiftungserscheinungen ein.

Dann kommen bei der Wirkung des Kaffees und Tees auch gewisse **flüchtige Bestandteile** in Betracht. Im ersteren finden sich die beim Rösten entstandenen, aromatisch riechenden brenzlichen Produkte, über deren wirksamen Anteil man noch im Unklaren ist.

1) W. Koch, Ergographische Studien. Diss. Marburg 1894; Benecenti in: Unters. zur Naturlehre des Menschen u. d. Tiere, begründet von Moleschott. **16.** 1. u. 2. Heft. Gießen 1896.

2) Vergl. Der Kaffee, gemeinfaßliche Darstellung der Gewinnung, Verwertung und Beurteilung des Kaffees und seiner Ersatzstoffe. Herausgegeben vom Kaiserlichen Gesundheitsamt. Berlin. Springer 1903.

3) Aubert, Pflügers Arch. **5.** 589. 1872.

Das Gemenge der Destillationsprodukte der gerösteten Bohnen bezeichnet man als Kaffeon. Vielleicht ist bei der Entstehung dieser Produkte während des Röstens auch das Coffein beteiligt. Durch Destillation von 150 kg gebranntem Santoskaffee und Ausschütteln des Destillats mit Äther erhielt Erdmann¹⁾ 83,5 g Öl, welches zur Hälfte aus Furfuralkohol bestand. Dieser bewirkte an Menschen nach 0,6—1,0 g, entsprechend —3 kg Kaffee, nur Zunahme der Respirationsfrequenz. Wenn sich am normalen Nervensystem eine Erregung durch das Kaffeon nicht nachweisen läßt, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß eine solche Wirkung eintritt, wenn die Erregbarkeit des Nervensystems erhöht, das letztere also für die Kaffeonwirkung disponiert ist. Nach Geiser²⁾ verkürzt der Aufguß des gerösteten Kaffees die Reactionszeit für Farbenempfindung, was wahrscheinlich nicht von der Coffeinwirkung abhängt.

Im chinesischen Tee, namentlich in den sogenannten grünen Sorten desselben, sind die in den Blättern vorgebildeten oder von zugesetzten Blüten stammenden ätherischen Öle das Wirksame.

Die Mengen der erregenden Bestandteile, die mit diesen Genußmitteln jedesmal aufgenommen werden, würden aber nicht ausreichen, um die Gehirnfunktionen merklich zu erregen, wenn das Coffein nicht die Erregbarkeit steigerte und dadurch erst die eigentliche Erregung durch jene Stoffe ermöglichte.

Diese Erregung bildet einen Gegensatz zu der Alkoholkwirkung, die durch einen concentrirten Kaffeeaufguß, in welchem die brenzlichen Produkte und das Coffein zusammenwirken, bis zu einem gewissen Grade aufgehoben wird. Wie der Alkohol und die zu derselben Gruppe gehörenden Mittel Schlaf herbeiführen, so verscheuchen ihn starker Kaffee und der Aufguß des grünen Tees und können für diesen Zweck oder bei Lähmungs- und Ermüdungszuständen als Erregungsmittel gebraucht werden. Bei Märschen und anderen Muskelanstrengungen sind dagegen schwach gebrannter Kaffee und der schwarze, wenig aromatische chinesische Tee vorzuziehen.³⁾ Noch weniger als dieser letztere hat der Paraguaytee eine aufregende Wirkung.

Vergleicht man die coffeinhaltigen Genußmittel mit den alkoholischen Getränken hinsichtlich ihrer nütz-

1) Erdmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**, 233. 1902.

2) Geiser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**, 112. 1905.

3) Die Literatur über d. Wirk. d. flücht. Best. des Kaffees und Tees vergl. bei Binz, Centralbl. f. klin. Med. **21**, 1169. 1900.

lichen und schädlichen Wirkungen bei mäßigem Genuß in solchen Fällen, in denen die physischen und moralischen Kräfte bis auf das äußerste angestrengt werden müssen, ohne Rücksicht auf drohende Gefahren und Körperschädigung im allgemeinen, wie es z. B. im Kriege während des Gefechtes der Fall ist, so liegt der Vorteil unbedingt auf seiten von Kaffee und Tee. Das ergibt sich unmittelbar aus dem, was vorstehend über die Bedeutung dieser Genußmittel gesagt ist. Sie steigern ohne zu schaden die körperliche Leistungsfähigkeit, und das Gefühl davon verstärkt das Vertrauen zu den Körperkräften, wenn diese zur Erreichung eines bestimmten Zweckes bis zum äußersten eingesetzt werden müssen.

Auch die alkoholischen Getränke können unter Umständen von Nutzen sein. Wir haben oben (S. 52) gesehen, daß der Alkohol die Vorstellung und das Gefühl von der Gefahr zu mäßigen oder aufzuheben im Stande ist. Der Soldat wird mutiger und geht ohne die hemmende Empfindung der Gefahr mit größerem Nachdruck in das Gefecht. Aber bald tritt der Rückschlag ein. Auf die Abstumpfung der hemmenden Empfindungen folgt eine erhöhte Nervosität und eine Steigerung der Empfänglichkeit für die Gefahr sowie eine Abspannung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Neue Alkoholmengen, unmittelbar genossen, vermögen diesen Zustand nicht oder nur unvollkommen zu bessern. Wenn für Zwecke des Sports, beim Bergsteigen, Rudern, Radfahren usw., der Körper trainiert werden soll, ist die Enthaltung vom Genuß alkoholischer Getränke ein Haupterforderniß.

Die geröstete Cichorie enthält einen vorgebildeten Bitterstoff, das Intybin, sowie in reichlicher Menge Röstbitter. Diese Stoffe haben sich bei genauer Untersuchung auch in verhältnismäßig sehr großen Mengen als gänzlich unschädlich erwiesen. Das gilt auch von dem aus der gerösteten Cichorie bereiteten Aufguß, dem sogenannten Cichorienkaffee, dessen Bedeutung darin zu suchen ist, daß er wie andere bitter schmeckende Mittel den Appetit anregt und die Aufnahme der meist sehr einförmigen und wenig appetitreizenden Nahrung großer Bevölkerungsschichten begünstigt.

Die günstigen Erfolge, die man nach der Anwendung des Coffeïns und der Guarana in einzelnen Fällen von Migräne durch Abkürzung des Anfalls eintreten sah, lassen sich um so weniger erklären, als die Natur dieses Leidens noch völlig dunkel ist.

Bemerkenswert ist, daß auch das von Honda¹⁾ dargestellte **Skimmianin**, $C_{32}H_{29}N_3O_9$, eine kristallisierbare, schwache Base aus der zur Familie der Rutaceen gehörenden *Skimmia japonica*, an Fröschen wie das Coffein eine sich von der Applicationsstelle verbreitende Muskelstarre hervorbringt, an *Rana esculenta* außerdem erhöhte Reflexerregbarkeit. An Kaninchen bewirkt es Streckkrämpfe. Es erhöht aber nicht die Leistungsfähigkeit der Muskeln und hat auch keine diuretische Wirkung.

1. **Coffeinum**, Coffein, Caffein, Kaffein (Thein). Farblose, in 50 Wasser lösliche Kristalle; sehr leicht löslich als Doppelverbindung mit benzoësaurem und salicylsaurem Natrium. Gaben 1,0!, täglich 3,0! als Diureticum in Form der Doppelverbindung: Coffeino-Natrium salicylicum.

2. **Theobrominum**, Theobromin. Kristallinisches, in Wasser wenig lösliches Pulver. In Form des Diuretics: Theobromino-Natrium salicylicum. Gaben: 1,0!, täglich 6,0!

*3. **Theophyllinum** und **Natrio-Theophyllinum**, Theophyllin und Theophyllinnatrium. Gaben oben S. 105.

B. Nerven- und Muskelgifte der Alkaloid- oder Pyridin- und Chinolinreihe.

Diese Reihe umfaßt hauptsächlich die in den Pflanzen vorkommenden Alkaloide, deren chemische Constitution noch wenig bekannt ist, die aber wohl alle den Stickstoff in einem Ringsystem enthalten. Die wichtigsten gehören im engeren oder weiteren Sinne der Pyridin-, Chinolin- und Isochinolinreihe an. Die Alkaloide sind Basen, die mit Säuren meist gut charakterisierte Salze bilden. Doch kommt es bei der pharmakologischen Klassificierung auf die basischen Eigenschaften nicht an. Auch ist es in pharmakologischer Hinsicht gleichgültig, ob ein Alkaloid in den Pflanzen vorkommt oder ein Abkömmling eines solchen ist, wie das Apomorphin, oder auf rein synthetischem Wege erhalten wird.

7. Gruppe des Curarins.

Zu dieser Gruppe gehören in erster Reihe drei Alkaloide des südamerikanischen Pfeilgiftes Curare, das Curarin, Proto-curarin und Tubocurarin, die von Boehm²⁾ zuerst darge-

1) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 83. 1904.

2) Boehm, Das südamerikan. Pfeilgift Curare in chem. u. pharmakol. Beziehung. Abhandl. der math.-phys. Klasse d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 22. Bd. S. 199. 1895 u. 24. Bd. S. 1. 1897.

stellt und von ihm¹⁾ und seinen Schülern Tillie²⁾ und Jakabházy³⁾ eingehend pharmakologisch untersucht sind.

Das **Curarin**, $C_{19}H_{24}N_2O$, stammt von *Strychnos toxifera* Benth. und findet sich in dem am Orinoko und in Britisch-Guiana bereiteten *Calebas-sencurare*. Es ist im freien Zustande noch nicht dargestellt. Sein Hydrochlorid bildet eine granatrote, lackartig durchscheinende, in Wasser leicht lösliche Masse.

Das **Protocurarin**, $C_{19}H_{25}NO_2$, ist neben dem sehr schwach curarinartig wirkenden *Protocurin* und dem unwirksamen *Protocuridin* in dem *Topfcurare* aus dem Stromgebiet des Amazonas enthalten. Es wird in Tontöpfchen versandt, und zu seiner Bereitung dienen *Strychnos Castelnæa* und *Cocculus toxiferus*. Das Hydrochlorid ist ein amorphes, matt-rotes, in Wasser leicht lösliches Pulver. Wirkt wie das Curarin, nur noch stärker (Jakabházy).

Das **Tubocurarin**, $C_{19}H_{21}NO_4$, ist das Alkaloïd des vom Amazonas in Bambusröhren versandten *Tubocurare*, dessen Abstammung noch unbekannt ist. Das Hydrochlorid bildet eine hellrötlich-gelbe, lockere, amorphe Masse. Es wirkt auf die Endigungen der motorischen Nerven schwächer, auf die der Gefäßnerven und des Herzvagus stärker als das Curarin.

Ein zweites Alkaloïd dieser Curaresorte, das *Curin*, $C_{13}H_{19}NO_3$, welches im freien Zustande in farblosen Nadeln oder Tafeln kristallisiert, aber auch in amorpher Modification vorkommt, lähmt nicht die Endigungen der motorischen Nerven, sondern wirkt veratrinartig auf das Herz.

Das Curarin lähmt mit großer Intensität die Endigungen der motorischen Nerven der Skelettmuskeln, ohne zunächst andere Organe direkt zu afficieren.

Die Normalgabe Curarin, die erforderlich ist, um einen Frosch von 50 g durch Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven vollständig bewegungslos zu machen, beträgt nur 0,014 mg (Boehm und Tillie). Dabei schlägt das Herz kräftig weiter, die Muskeln behalten ihre Erregbarkeit fast unverändert, und in verhältnißmäßig kurzer Zeit tritt vollständige Erholung ein. Nach der 16 fachen Normalgabe kehren die Reflexe erst nach 9—10 Tagen wieder, die Fähigkeit, sich aus der Rückenlage umzudrehen, stellt sich aber erst nach 14—16 Tagen ein. Nach der 30 fachen Normalgabe bleibt die Erholung gewöhnlich aus (Tillie). Auch nach der Anwendung des Curare können die Frösche 8—10 Tage im gelähmten Zustande verharren, bis nach dem Übergang des Curarins in den Harn vollständige Erholung eintritt (Bidder, 1868). Der innerhalb 18—20 Stunden nach der Vergiftung mit der Normalgabe Curarin secernierte Harn bringt an einem anderen gleich schweren Frosch

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **35**. 16. 1894.

2) Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **27**. 1. 1890.

3) Jakabházy, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **42**. 10. 1899.

eine vollständige Curarinlähmung hervor, so daß die ganze Menge des Giftes unverändert durch den Harn ausgeschieden wird (Jakabházy). Für *Salamandra maculosa* ist die Normalgabe 30 mal größer als für Frösche (Jakabházy).

An Säugetieren erfolgt die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren so rasch, daß die Resorption vom Magen aus mit der Elimination nicht Schritt hält. Daher sind weit größere Gaben von Curare als die, welche in das Blut oder unter die Haut gespritzt tödlich wirken, bei innerlichem Gebrauch unschädlich. Schomburgk nahm auf seinen Reisen in Südamerika ohne Schaden bedeutende Quantitäten davon gegen Sumpffieber. Bringt man aber relativ große Mengen in den Magen (Fontana, 1780), oder verhindert man durch Unterbindung der Nierengefäße die Ausscheidung des Giftes (Cl. Bernard, 1865), so stellen sich die Vergiftungserscheinungen bei dieser Applicationsweise ebenso rasch ein, wie bei der Injection unter die Haut.

Auch an Säugetieren lähmt das Curarin, ohne zunächst andere nachweisbare Wirkungen hervorzubringen, nur die Endigungen der motorischen Nerven. Die Tiere gehen, sich selbst überlassen, an den Folgen des Fortfalls der Respirationsbewegungen zugrunde. Werden die letzteren künstlich durch Einblasen von Luft in die Lungen ersetzt, so bleibt das völlig bewegungslose Tier oft viele Stunden lang am Leben. Das Herz pulsiert dabei mit ungeschwächter Kraft und erzeugt in dem vom Gifte wenig beeinflussten Gefäßsystem einen nahezu normalen Blutdruck.

Für Kaninchen beträgt die kleinste tödliche Gabe, Normalgabe, des Curarins 0,34 mg für 1 kg Körpergewicht und etwa ebensoviel für Hunde und Katzen (Boehm).

Sehr große Gaben Curarin lähmen auch die **motorischen Nerven in den Gefäßwandungen**. Einspritzung von Curarinlösungen in das Blut verursacht an Kaninchen, Katzen und Hunden regelmäßig ein unmittelbares Sinken des Blutdrucks, das nach der 1—20fachen Normalgabe vorübergehend ist und häufig von einer Erhebung über die Norm gefolgt wird, nach der 50—100fachen Normalgabe länger dauert und nicht ganz verschwindet. Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich eine infolge der Verteilung des Giftes im Organismus vorübergehende Lähmung der Nerven in den Gefäßwan-

dungen, denn nach der 100—300fachen Normalgabe werden an Kaninchen die peripheren vasomotorischen Nerven vollständig unerregbar, Hautreize, centrale Ischiadicusreizung, Erstickung, direkte Reizung des Rückenmarks, sowie periphere Splanchnicusreizung sind jetzt ohne Einfluß auf den Blutdruck (Tillie).

Am Herzen selbst werden nach sehr großen Gaben namentlich bei Fröschen die herzhemmenden Vagusfasern gelähmt.

Über den **Einfluss des Curarins auf das Centralnervensystem** haben erst die Untersuchungen mit der reinen Substanz Aufschluß gegeben (Tillie). Werden schwache Curaridlösungen (1:1000—10000) nach Entfernung des Gehirns und Unterbindung des Herzens auf das bloßgelegte Rückenmark von Fröschen gebracht, so stellt sich ein heftiger Tetanus ein. Das Curarin wirkt also wie das Strychnin. Ist das Gehirn erhalten, so werden, anscheinend durch Erregung hemmender Centren im letzteren, die Reflexe in den durch Unterbindung der Gefäße vor dem Gift geschützten Gliedern unterdrückt. An Säugtieren läßt sich wegen der unvermeidlichen Lähmung der Endigungen der sämtlichen motorischen Nerven nur eine hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit der vasomotorischen Nerven nachweisen. An curarisierten Kaninchen treten infolgedessen bei geringfügigen Reizungen der Hautoberfläche Blutdrucksteigerungen von 30—80 mm Hg ein, welche mehrere Minuten anhalten.

Neben dem Tetanus ist wohl auch, wie nach Strychnin, eine Lähmung anderer Gebiete des Centralnervensystems anzunehmen. Eine solche lähmende Wirkung, durch welche jene erwähnte reflexhemmende Erregung beseitigt wird, macht es erklärlich, daß an Fröschen nach der 50—100fachen Normalgabe innerhalb 1 bis 1½ Stunden eine allgemeine gesteigerte Reflexerregbarkeit sich einstellt.

Von den übrigen **Organen**, die noch besonders zu nennen sind, bleiben die sensiblen Nerven und die motorischen Nervenstämme von dem Gifte völlig verschont. Für letztere ist dies, abgesehen von der Anordnung, bei welcher nur die Stämme und nicht ihre Endigungen von dem Gifte getroffen werden, durch besondere sehr subtile Versuche von Kühne (1886) am *M. gracilis* des Frosches unzweifelhaft erwiesen. Der Sitz der Wirkung sind die motorischen Endplatten.

Die Froschmuskeln erfahren selbst nach der 20000fachen Normalgabe keine direkte Einwirkung (Boehm, 1894). Die Veränderungen, welche die Zuckungscurve derselben infolge der Curarisierung zeigt (vgl.

Overend, 1890), hängen davon ab, daß die Muskelsubstanz in diesem Falle ganz direkt ohne jede Beteiligung nervöser Gebilde erregt wird. Bei unvollständiger Lähmung der Nervenendigungen sind die Zuckungshöhen niedriger, und der Nervenapparat ermüdet bei der elektrischen Reizung leichter als im normalen Zustande (Boehm, Jakabházy).

An curarisierten und durch künstliche Respiration am Leben erhaltenen Tieren tritt Zucker im Harn auf, auch an Fröschen nach reinem Curarin, doch ist das keineswegs regelmäßig der Fall (vergl. Morishima¹⁾). Nach den Untersuchungen von Gaglio²⁾ verschwindet der Zucker beim Erwärmen der Tiere um 2–3° über die normale Temperatur zum großen Teil oder vollständig aus dem Harn.

Bei der **Anwendung des Curare und des Curarins in Krankheiten** kommt ebenfalls keine andere Wirkung als die Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven in Frage, und dementsprechend kann es sich nur um eine Unterdrückung von Krämpfen durch dieses Mittel handeln. An vollständig curarisierten und ausreichend künstlich respirierten Tieren bringt das Strichnin keinen Tetanus hervor, weil die Übertragung der übermäßigen Erregung vom Centralnervensystem auf die Muskeln verhindert wird. Nach der Ausscheidung der beiden Gifte tritt zuweilen vollständige Erholung ein. Am Menschen darf man bei der Behandlung eines Tetanus nicht in dieser Weise verfahren, weil sich eine ausreichende künstliche Respiration nicht einmal an Tieren, geschweige denn bei Menschen längere Zeit ohne die größte Gefahr unterhalten läßt. Denn beim Einblasen von Luft in die Bronchien wird der Brustkorb durch die gewaltsam erweiterte Lunge gehoben und diese dabei leicht geschädigt. Man hat auch versucht, den Tetanus und andere Krampfformen mit kleinen Gaben von Curare zu behandeln, die überhaupt keine nachweisbare Lähmung der motorischen Nervenendigungen bedingen. Die in dieser Weise behandelten Fälle von Wundtetanus (Vella, 1859; Demme, 1861; Busch, 1867, u. a.) gestatten aber kein Urteil über den Erfolg der Curarebehandlung, denn wenn dabei zuweilen Ausgang in Genesung beobachtet wurde, so steht dieser sicherlich in keinem Zusammenhang mit dem angewandten Mittel.

Es kommen bei der therapeutischen Verwertung der

1) Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**. 28. 1899.

2) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 224.

Curarinwirkung nur solche Grade derselben in Frage, bei denen zwar eine deutliche Lähmung vorhanden ist, die aber noch keine kräftige, durch starkes Einblasen von Luft in die Lungen erzeugte künstliche Respiration erfordern. Es gelingt, Kaninchen durch successive Application kleiner, nicht tödlicher Gaben von Curarin derartig zu vergiften, daß die Tiere im Zustande völliger Lähmung ohne künstliche Respiration am Leben bleiben; die Zwerchfellbewegungen erfolgen noch spontan und gehen kräftig vonstatten (Tillie). Dieser Grad der Curarinwirkung kann beim Wundtetanus, bei der Hundswut und bei anderen Krampfformen insbesondere dann von Nutzen sein, wenn infolge der Krämpfe eine Erschöpfung der Respirations- und Gefäßnervencentren und des Nervensystems im allgemeinen eintreten droht. Nach dem Aufhören tetanischer Anfälle stockt gewöhnlich die Respiration, die Reflexerregbarkeit ist unterdrückt und der Blutdruck sehr niedrig. An curarisierten Tieren tritt nach der Einverleibung von Strychnin nur eine Steigerung des Blutdrucks ein, während das darauf folgende Absinken desselben, wie es an nicht curarisierten Tieren beobachtet wird, ausbleibt (Denys¹⁾). Die Unterdrückung des Tetanus verhindert demnach die durch ihn bedingte Lähmung der Gefäßnervencentren und in ähnlicher Weise die Erschöpfung anderer Nervengebiete.

Es ist denkbar, daß der Tetanus nach Intensität und Dauer die Grenze nur um ein Geringes überschreitet, jenseits welcher die letalen Fälle anfangen. Hier wird es am leichtesten möglich sein, das Leben so lange zu erhalten, bis die Gefahr vorüber ist. Schon jene mäßige, aber allerdings ausgesprochene Curarinwirkung, bei der noch die Respiration durch die Zwerchfellbewegungen unterhalten wird, kann ausreichen, um die Gewalt der Krämpfe zu brechen. Sollte dabei Stocken der Atmung eintreten, so läßt sich das leicht durch einfache manuelle künstliche Respiration beseitigen.

Durch eine solche Behandlung ist es Offenberg (1879) gelungen, einen Fall von Tetanus in der besonderen Form der Lyssa zur Heilung zu bringen. Der Wundtetanus hat oft eine sehr lange Dauer, während welcher die Curarinwirkung nicht ununterbrochen unterhalten werden darf. Deshalb ist in solchen

1) a. a. O. unten S. 119.

Fällen ein dauernder Erfolg kaum zu erwarten. Doch führten in einem typischen Falle dieser Krankheit Gaben von 1 bis 12 mg des reinen Curarins, subcutan injiziert, bei einem kräftigen Manne Nachlaß der Krämpfe und Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz herbei (F. A. Hoffmann, 1889). Auch bei Tetanie wurde durch subcutane Injection von 0,25 bis 0,70 mg desselben reinen Curarins eine Abkürzung der Gesamtdauer der Anfälle erzielt (Hoche¹⁾).

Nach 12 mg des reinen Curarins traten in jenem Falle von Tetanus (Hoffmann) Speichelfluß, geringer Singultus, Zuckungen des Unterkiefers, aber anscheinend keine Lähmungserscheinungen auf, während bei dem an Tetanie leidenden Kranken schon nach 0,6—0,7 mg Lähmung der beiden Beine zustande kam, so daß diese willkürlich nicht bewegt werden konnten. Nach der arzneilichen Anwendung von Curare hat man bei Menschen eine Temperatursteigerung, ja einen förmlichen fieberhaften Zustand mit Gänsehaut, Schüttelfrost, dann Hautröte und Schweiß, beschleunigten Puls, Durst und Kopfweh beobachtet (Liouville, 1866). Auch an Tieren läßt sich durch kleine, nicht lähmende Gaben eine Temperaturerhöhung hervorrufen (Liouville u. Voisin, 1866; Goujon, 1869; Bonwetsch²⁾). Bei eintretender Lähmung zeigt die Temperatur ein wechselndes Verhalten (Reichert³⁾).

Läwen⁴⁾ erzeugte an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen Tetanus durch das Tetanotoxin und untersuchte den Einfluß, welchen das reine Curarin von Boehm bei subcutaner Injection auf seinen Verlauf ausübt. Er fand, daß die reflectorischen Krämpfe, also der eigentliche Tetanus, schon nach kleinen Gaben aufzuhören pflegen und daß es auch gelingt, an Kaninchen durch die halbe tödliche Gabe, also durch 0,17 mg pro kg Körpergewicht, mäßige Grade der Muskelstarre auf Stunden aufzuheben. In den schwersten Fällen gelingt das auch an diesen Tieren nicht. Der Endverlauf dieses Tetanus wird selbst durch langdauernde Curarinanwendung nicht verhindert.

Für therapeutische Zwecke ist nur das reine, vorher auf seine Normalgaben (vergl. S. 111 und 112) geprüfte Curarin anzuwenden.

1) Hoche, Neurolog. Centralbl. 1894. Nr. 8.

2) Bonwetsch, Über den Einfluß verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Diss. Dorpat 1869. 35.

3) Reichert, Therapeutic Gaz. 15. 151 u. 242. 1891.

4) Läwen, Experimentelle Untersuchungen üb. d. Möglichkeit den Tetanus mit Curarin zu behandeln. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Medicin u. Chirurgie. 16. 802. 1906.

Zahlreiche andere Pflanzenalkaloïde, namentlich aber fast alle Ammoniumbasen sowie einzelne stickstofffreie Substanzen, z. B. der Campher, bringen an Fröschen neben anderen Wirkungen auch mehr oder weniger leicht eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven hervor, manche in so hervorragender Weise, daß sie das Curarin ersetzen könnten.¹⁾

Dieser Gruppe schließt sich auch das **Fugugift**²⁾ an, welches in den in den japanischen Meeren vorkommenden, der Gattung *Tetrodon* angehörenden Fischen enthalten ist, deren Genuß in Japan nicht selten zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat. Das Fugugift, welches aus dem kristallisierenden, nicht basischen Tetrodonin und der amorphen Tetrodonsäure besteht, bewirkt Lähmung des Centralnervensystems und insbesondere der Funktionsgebiete des verlängerten Markes und, nach Art des Curarins, der Endigungen der motorischen Nerven, vor allem der des Nv. phrenicus im Zwerchfell, die unerregbar werden, bevor noch die Atemcentren vollständig gelähmt sind.

8. Gruppe des Strychnins.

Zu dieser Gruppe gehören außer dem in verschiedenen Strychnosarten, namentlich *Strychnos Nux vomica*, *S. Ignatii* und *S. Tieuté* neben Brucin vorkommenden Strychnin verschiedene andere Alkaloïde, namentlich das Akazgin aus der wahrscheinlich auch einer Strychnosart entstammenden Akazgarinde, ferner das in den Calabarbohnen neben dem Physostigmin enthaltene Calabarin, dann das Opiumalkaloïd Thebaïn, das Gelsemin (vergl. Gruppe des Coniins), das Tetano-

1) Vergl. Buchheim u. Loos in: Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. **5**. 179. Gießen 1870; Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **35**. 23. 1894; Santesson u. Koraen, Skand. Arch. f. Physiol. **10**. 201. 1900; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **53**. 76. 1905; Fühner, Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **58**. 1. 1907.

2) Vergl. über dieses Gift und über die Vergiftungen an Menschen die Arbeiten von Takahashi u. Inoko, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **26**. 401 u. 453. 1890; Mitteilungen der medicin. Facultät in Tokio. **1**. 375. 1892; von Tahara, Zeitschr. d. medic. Gesellsch. in Tokio. **8**. 14. 1894; von Hayashi und Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **47**. 214. 1902.

cannabin, welches in kleiner Menge im indischen Hanf und dem daraus bereiteten Haschisch gefunden wurde, und endlich das nach den Untersuchungen von Greshoff¹⁾ in vielen ostindischen, speciell javanischen Arten der Fam. der Lauraceen vorkommende, stark tetanisierend wirkende Alkaloïd Laurotetanin.

Die typische Wirkung aller dieser Alkaloïde besteht in der hochgradigen Steigerung der Reflexerregbarkeit jener Gebiete des Centralnervensystems, die von den peripheren Sinnesnerven her beeinflußt werden, und findet ihren Ausdruck in dem Tetanus. Daneben erfahren verschiedene andere Gehirn- und Rückenmarksfunktionen, insbesondere die willkürlichen und die von pathischen Erregungen abhängigen reflectorischen Bewegungen eine Lähmung, welche nach Brucin und Thebain ähnlich wie nach Morphin schon vor, nach Strychnin, Akazgin und Calabarin erst nach dem Tetanus oder gleichzeitig mit diesem auftritt. Außerdem wirken das Brucin, Strychnin, Gelsemin und wohl auch die übrigen genannten Alkaloïde curarinartig lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven, eine Wirkung, die aber nur beim Brucin schärfer in den Vordergrund tritt.

Die Stoffe der Curarin-, Strychnin- und Morphingruppe bilden gleichsam eine fortlaufende Reihe, in welcher die nach Curarin so ausgesprochene Lähmung der motorischen Endplatten des Muskels allmählich geringer wird, während in der Strychningruppe der Tetanus und beim Morphin die centrale Lähmung ihren Höhepunkt erreichen.

Das charakteristische Symptom der Strychninwirkung, der **Tetanus**, besteht in einer meist plötzlich eintretenden, wenige Sekunden bis viele Minuten dauernden tonischen Contraction der sämtlichen Skelettmuskeln. Die kurzen, oft blitzschnell aufeinander folgenden Intermissionen werden durch länger anhaltende Intervalle unterbrochen. Bei Menschen können die letzteren wenige Minuten bis mehrere Stunden dauern. Bei den intensivsten Formen des Tetanus hören diese Unterbrechungen auf, der ganze Körper erscheint brettartig hart, starr und unbeweglich. Der tetanische Anfall beginnt in der Regel mit einem Kinnbackenkrampf (Trismus), dann geraten ohne erkennbare Reihenfolge die übrigen Muskeln in Contraction.

1) Greshoff, Ber. der d. chem. Ges. **23**, 3546. 1890.

Da bei einer gleichzeitigen Zusammenziehung der Muskeln an Wirbeltieren die Wirkung der Extensoren jene der Flexoren überwiegt, so verursacht der Tetanus eine Streckung des Rumpfes (Orthotonus) und der Gliedmaßen. Der erstere kann sogar stark nach hinten gekrümmt werden (Opisthotonus).

Nach jedem stärkeren tetanischen Anfall stocken die Respirationsbewegungen und kommen dann wieder von selbst in Gang, wenn der Anfall nicht zu lange gedauert hat. Nach Versuchen an Kaninchen kann der Respirationsstillstand auch so lange anhalten, daß das Tier zugrunde geht. Wenn man aber in solchen Fällen die künstliche Respiration einleitet, so treten nach einiger Zeit spontane Atembewegungen ein, und der infolge des Anfalls stark erniedrigte Blutdruck steigt wieder an (Denys¹⁾).

Wenn die künstliche Respiration während des tetanischen Anfalls oder vor demselben eingeleitet wird, so gelingt es, ihn zu unterdrücken oder sein Eintreten zu verhindern, falls die angewandten Gaben des Giftes nicht zu groß sind. Osterwald²⁾ fand an Meerschweinchen, daß Vermehrung des Sauerstoffgehalts der eingeatmeten Luft die Krämpfe mildert oder unterdrückt, Sauerstoffverminderung dagegen sie verstärkt.

Die Ursache des Tetanus ist eine excessiv gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, der Medulla oblongata und des Gehirns. Die Krampfanfälle werden bei einem derartigen Zustande dieser Organe durch die kleinsten, oft gar nicht mehr nachweisbaren Reize hervorgerufen, so daß sie scheinbar ohne alle Veranlassung eintreten. Indessen erfolgen in den schwächsten Graden der Strychninwirkung, bei Fröschen nach $\frac{1}{50}$ bis $\frac{1}{100}$ mg, die Anfälle nachweisbar nur bei äußeren Reizen. Das beweist, daß der Tetanus ein Reflexkrampf ist. Doch rufen ihn, der oben erwähnten Localisation der gesteigerten Erregbarkeit entsprechend, nur solche Reize hervor, welche das Auge, das Ohr und insbesondere die Tastorgane der Haut treffen, während die Reizung der bloßgelegten Muskeln und Eingeweide ohne Einfluß bleibt.

An Menschen läßt sich durch das Strychnin selten eine auffällige Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorbringen, ohne daß zugleich tetanische Erscheinungen bemerkbar werden. Dagegen treten nach stärkeren arzneilichen Gaben und zuweilen

1) Denys, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 306. 1885.

2) Osterwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 451. 1900.

in Vergiftungsfällen vor dem Ausbruch des Krampfanfalls Ziehen und Steifigkeit, besonders in den Nacken- und Unterkiefermuskeln, Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke, Zittern der Glieder und Behinderung der Respiration ein.

Nach längerem Gebrauch bedingen Gaben, die einzeln angewendet keine merkliche Wirkung haben, zuweilen einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, die nicht so stark ist, daß an Gesunden unbeherrschbare Reflexbewegungen ausgelöst werden. Wenn aber nach Apoplexien die gelähmten Glieder dem reflexhemmenden Einfluß des Willens entzogen sind, so geraten sie infolge dieser Strychninwirkung nicht selten in lebhafte Bewegung oder verfallen sogar in tetanische Erstarrung. Diese Erscheinung, die bei Rückenmarkslähmung auch ohne Anwendung von Strychnin bloß nach sensibler Reizung beobachtet ist (Brown-Séguard), kann in therapeutischer Beziehung kaum die Bedeutung einer mäßigen passiven Gymnastik haben. Ein anderer Erfolg ist bei Lähmungszuständen von der durch das Strychnin bewirkten, meist unmerklichen Steigerung der Reflexerregbarkeit überhaupt nicht zu erwarten.

Auch **automatische Funktionscentren** des Centralnervensystems versetzt das Strychnin in einen Zustand **erhöhter Erregbarkeit** und **verstärkter Erregung**. Durch diese Wirkung werden gelinde Grade der Chloralhydrat- und Alkohalnarkose vermindert und selbst bis zu einem gewissen Grade aufgehoben. Deshalb hat man in Frankreich das Strychnin gegen Alkoholismus empfohlen. In hervorragendem Maße werden von dieser Erregung die Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern betroffen. Infolgedessen erfährt die Pulsfrequenz eine Verlangsamung und der Blutdruck steigt wegen der Verengung der kleineren Arterien, und zwar auch an curarisierten Tieren, also unabhängig von den Krämpfen (S. Mayer¹⁾). Der vom Rückenmark ausgehende Muskeltonus erfährt an Fröschen ebenfalls eine Verstärkung.

Auch auf das **Herz** übt das Strychnin eine direkte Wirkung aus, welche darin besteht, daß nach verhältnißmäßig sehr großen Gaben, welche die tödlichen Mengen um das Mehrfache übertreffen, die motorischen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, erst unvollständig und dann vollständig gelähmt werden.

1) S. Mayer, Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. W. **64**. 657. 1872.

Es erscheint selbstverständlich, daß sich diese Herzwirkung des Strychnins nur nach Ausschluß des Tetanus erkennen und beurteilen läßt. Die Steigerung der Erregbarkeit der Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der Gefäßnerven, das Zusammendrücken der Gefäße durch die heftigen Muskelcontractionen bewirken indirekt schwere Störungen der Circulation und der Herztätigkeit. An Fröschen kann sich das Blut im Herzen derartig stauen, daß dieses infolge der Überfüllung sich nicht mehr contrahieren kann.

Am curarisierten Frosch von 50 g Gewicht verursachen nach den Untersuchungen von Igersheimer¹⁾ 0,035 mg ($\frac{1}{1400}$ mg pro 1 g Frosch) nicht früher als in einer Stunde Tetanus ohne Lähmung, die 10fache Menge, also 0,35 mg ($\frac{1}{140}$ mg pro 1 g Frosch), die als Normalgabe bezeichnet sei, in 10 Minuten Tetanus und Lähmung. Diese einfache, lähmende Normalgabe bewirkt nur eine Beschleunigung der Herzcontractionen, aber keine Verlangsamung derselben. Nach der 10fachen Normalgabe tritt nur eine geringe und erst nach der 50—100fachen eine bedeutende Pulsverlangsamung ein, die sich bei dem am Williamsschen Apparat arbeitenden isolierten Herzen gerade bemerkbar macht, wenn die Nährflüssigkeit 0,002—0,005 % Strychnin enthält. Bei einem Gehalt von 0,010 % erfolgt stets dauernder Herzstillstand; dabei bleibt der Herzmuskel noch lange erregbar und der Stillstand kann bis zu einem gewissen Grade durch Campher, nicht aber durch Atropin aufgehoben werden, so daß es sich um eine Lähmung der motorischen Nervelemente im Herzen handelt. Auch an Kaninchen erfolgt an dem nach dem Bockschen Verfahren²⁾ isolierten Herzen Stillstand des letzteren, aber erst nach Gaben, die die tödlichen um das Mehrfache übertreffen.

Wird ein Frosch mit sauerstoffgesättigtem Blute, dem eine entsprechende Menge Strychnin zugesetzt ist, unter normalen Druck- und Pulsverhältnissen künstlich durchströmt, so tritt auch hier die allgemeine Lähmung ein, geht aber wieder zurück, wenn einige Zeit strychninfreies Blut durchgeleitet wird (C. Jacobj³⁾).

Nach den Resultaten dieser Versuche kann davon nicht die Rede sein, daß die Lähmung des Centralnervensystems eine Folge der Herzlähmung ist, wie Verworn (1900) annimmt. Die Lähmung tritt schon nach Gaben ein, welche auf das Herz keinerlei Einfluß ausüben.

Eine besondere Beachtung verdient die bereits Jahrzehnte vorher gemachte, dann durch die therapeutischen Versuche von Nagel (1871) scharf in den Vordergrund gerückte und jetzt in praktischer Hinsicht schon wieder fast vergessene Beobachtung, daß in amblyopischen und amaurotischen Zuständen durch den Gebrauch des Strychnins eine Besserung des Sehver-

1) Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **54**. 73. 1905. Literatur.

2) a. a. O. oben S. 31.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **57**. 399. 1907.

mögens herbeigeführt wird. Auch am gesunden Auge läßt sich nach Gaben von 2—4 mg eine Zunahme der Sehschärfe besonders an der Peripherie des Gesichtsfeldes und eine Erweiterung des letzteren nachweisen, und zwar an dem Auge, in dessen Nähe das Strychnin subcutan injiziert wird (v. Hippel¹⁾). Der letztere Umstand sowie die lange, über mehrere Tage sich erstreckende Dauer der Wirkung deuten auf einen localen Einfluß des Giftes auf die Retina hin. Doch kann auch eine Erhöhung der Erregbarkeit der lichtempfindenden Centren im Gehirn die Ursache der gesteigerten Sehschärfe sein, in der Weise, daß der gleiche Lichtreiz unter diesen Verhältnissen eine stärkere Empfindung verursacht als vorher. Dreser²⁾ fand durch genaue Messungen an seinem Auge, daß die Unterschiedsempfindlichkeit auch für die verschiedenen Helligkeitsgrade der vier Hauptfarben des Spectrums nach der subcutanen Injection von 2—4 mg Strychnin mehr oder weniger erheblich, namentlich für mittlere Lichtstärken, verschärft wird.

Obgleich die Besserung des Sehvermögens, namentlich bei der einfachen Sehnervenatrophie, nach der Anwendung des Strychnins wenigstens in einzelnen Fällen längere Zeit anhält, so ist doch, wie dies auch die Erfahrung gelehrt hat, eine eigentliche Heilung jener Leiden darnach nicht zu erwarten.

Nach innerlichen Gaben von 0,02 g Strychnin wird auch der Geruchssinn außerordentlich geschärft, wobei übelriechende Substanzen, wie Asant, Knoblauch, Baldrian, einen angenehmen Eindruck hervorbrachten (Fröhlich, 1851). Auf den Tastsinn scheinen solche Gaben nur einen geringen Einfluß auszuüben (Lichtenfels, 1851; v. Hippel³⁾).

Von der früher üblichen Anwendung der Krähenaugenpräparate und des Strychnins als erregende Mittel in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Nervensystems, ist man gegenwärtig fast vollständig zurückgekommen. Nur bei motorischen Lähmungen aus verschiedenen Ursachen wird das Mittel immer wieder versucht, obgleich die Angaben über günstige Erfolge sehr spärlich sind. In manchen Fällen hat man nach steigenden Gaben von 5—10 mg eine Besserung

1) v. Hippel, Über die Wirkung des Strychnins auf das normale u. kranke Auge. Berlin 1873.

2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **33**, 251. 1894.

3) a. a. O.

der Lähmungen beobachtet. Die Wirkung kann auch in diesen Fällen nur darin bestehen, daß die infolge von Krankheiten verminderte Erregbarkeit der im übrigen intacten motorischen Centren unter dem Gebrauch des Alkaloids vorübergehend gesteigert wird, ähnlich wie das letztere die durch Chloralhydrat und andere Substanzen dieser Art herbeigeführte Narkose wenigstens teilweise zu beseitigen im Stande ist. Ob dabei auch die Rückkehr der erkrankten Gewebe zu normaler Beschaffenheit begünstigt wird, oder ob die Verminderung der Lähmungserscheinungen durch Steigerung der Erregbarkeit der betreffenden Gebiete einerseits und die Besserung der pathologischen Veränderungen andererseits nur nebeneinander hergehen, läßt sich vorläufig nicht übersehen.

Die **Lähmung verschiedener Gebiete des Centralnervensystems**, welche das Strychnin neben dem Tetanus hervorbringt, hat hauptsächlich eine toxikologische Bedeutung, denn sie ist die eigentliche Todesursache bei der Strychninvergiftung. Ihre Entwicklung läßt sich nicht unmittelbar beobachten, weil sie durch den gleichzeitigen Tetanus verdeckt wird. Der letztere kann zwar auch, wenn er sehr heftig ist, durch Erschöpfung zum Tode führen, allein in der Regel ist er an sich nicht sehr gefährlich. Der Wundtetanus hält bei Menschen zuweilen viele Wochen lang an, und die Fortdauer seiner Ursache bedingt schließlich den tödlichen Ausgang. Die Strychninvergiftung dagegen verläuft sehr rasch. An Kaninchen erfolgt selbst nach kleineren Gaben meist nur ein kurzer Tetanus, zuweilen nur eine einzelne tetanische Streckung, dann ist das Tier völlig gelähmt und geht an Respirationsstillstand zugrunde. Eine curarinartige lähmende Wirkung ist dabei nicht im Spiele. An Hunden und bei Menschen tritt die direkte Lähmung nicht so leicht ein, wie bei Kaninchen; der Tetanus dauert länger, und die Todesursache ist teilweise in einer allgemeinen Erschöpfung des Nervensystems und in der auf die ursprüngliche Erregung folgenden Lähmung der Gefäßnervencentren zu suchen.

An Fröschen läßt sich die centrale Lähmung besonders gut bei *R. temporaria* nachweisen, an der das Strychnin eine curarinartige Wirkung nicht hervorbringt. Die allgemeine Lähmung folgt nach größeren Gaben unmittelbar auf den ersten kurzdauernden tetanischen Anfall, wobei die Endigungen der motorischen Nerven völlig erregbar bleiben. Während eines länger dauernden Tetanus besteht die Lähmung

neben diesem. Bepinselt man einen ganzen Frosch während des Tetanus mit einer Cocaïnlösung bis zur völligen Hautanästhesie und spült ihn dann mit Wasser gut ab, um das überschüssige Cocaïn zu entfernen, so hört der Tetanus vollständig auf, weil infolge der Lähmung der sensiblen Hautnerven eine reflectorische Wirkung von den letzteren her ausgeschlossen ist; dagegen macht sich jetzt eine mehr oder weniger vollständige Lähmung des Tieres bemerkbar, die durch den Tetanus verdeckt wurde. Ein normaler Frosch wird durch die gleiche Cocaïnbildung sofort gelähmt (Poullsson¹⁾).

Die **Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven** durch das Strychnin kommt nur an *Rana esculenta* leicht zustande, während sie bei *R. temporaria* fast vollständig ausbleibt (Poullsson¹⁾). Das Zustandekommen der Lähmung wird durch den ermüdenden Einfluß des Tetanus auf die Endigungen der motorischen Nerven begünstigt (Santesson²⁾). An Säugetieren läßt sie sich nur nachweisen, wenn außerordentlich große Mengen von Strychnin beigebracht werden und gleichzeitig eine sehr energische künstliche Respiration unterhalten wird (Richet, 1880; Vulpian, 1882). Von allen hierher gehörenden Alkaloiden wirkt das Brucin am stärksten curarinartig.

Die mittlere tödliche Gabe des Strychnins für erwachsene Menschen beträgt bei innerlicher Anwendung 0,10—0,12 g. Es gibt aber Fälle, in denen der Tod bereits nach 0,03 g eintrat, während in anderen nach Mengen von 0,6, ja sogar nach 1,25 g Genesung erfolgte. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß Brechmittel verabreicht waren.

Die tödlichen Gaben, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, betragen bei subcutaner Einspritzung im Durchschnitt für Frösche 2,1 mg, für Kaninchen 0,6 mg, für Hunde und Katzen 0,75 mg, für Hühner 2,0 mg, für Tauben bei Einführung in den Kropf mehr als 10,0 mg (Falk³⁾). Die kleinste tödliche Gabe für Hunde ist bei der Injection in das Blut für 1 kg Körpergewicht 0,2 mg, vom Brucin dagegen sind 8,0 mg erforderlich (Reichert, 1893). Ganz junge Tiere sind gegen das Strychnin widerstandsfähiger als alté.⁴⁾

Wie andere krampferregende Gifte setzt auch das Strychnin die normale Körpertemperatur, namentlich an Kaninchen und Meerschweinchen, aber auch an Hunden herab, und zwar durch Steigerung der Wärmeabgabe, meist zugleich mit einer

1) Poullsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **26**. 22. 1889.

2) Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**. 308. 1895.

3) Falk, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medic. N. F. **20**. 193. 1874; **21**. 12. 1874; **23**. 78. 1875.

4) Vergl. Falk, Pflügers Arch. **34**. 530. 1884; **36**. 285. 1885.

Erhöhung der Wärmeproduktion. Die Wirkung tritt bereits nach Gaben ein, die noch keine Krämpfe, nicht einmal eine erkennbare Unruhe des Tieres hervorrufen. Doch wirkt das Strychnin weniger temperaturherabsetzend als andere Krampfgifte (Harnack¹⁾).

Eine Gewöhnung an die Strychninwirkung scheint wenigstens bei Menschen nicht vorzukommen. Man beobachtet im Gegenteil nach längerem Gebrauch kleiner Gaben, die anfangs keine nachweisbaren Erscheinungen hervorbringen, das allmähliche Auftreten einer gesteigerten Reflexerregbarkeit. Dies hängt davon ab, daß auch die geringsten Grade derartiger Erregbarkeitszunahmen des Nervensystems, wenn sie einmal eingetreten sind, längere Zeit andauern. Dadurch wird bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels leicht eine Summation oder Cumulation der Wirkung herbeigeführt. Dazu kommt, daß die Ausscheidung des resorbierten Strychnins, welches nach den Beobachtungen zahlreicher Autoren in unverändertem Zustande im Harn nachgewiesen werden kann²⁾, nur langsam von statten geht. Noch am 8. Tage nach dem Einnehmen des Alkaloïds hat man Spuren desselben im Harn gefunden (Plugge, 1885).

Man gebraucht das Extract der Krähenaugen, in welchem das Strychnin und Brucin die einzigen wirksamen Bestandteile sind, anscheinend mit gutem Erfolg nicht selten bei chronischen Magen- und Darmkatarrhen, um gewisse Erscheinungen derselben, namentlich Verdauungsstörungen, unangenehme Sensationen in der Magengegend und Durchfälle zu unterdrücken. Ob das Strychnin dabei nur die Rolle eines bitteren Mittels spielt oder in eigenartiger Weise die Innervation der Verdauungsorgane beeinflußt, ist zurzeit noch unentschieden.

Statt des Extractes, in welchem offenbar verschiedene Nebenbestandteile die Resorption des Alkaloïds verzögern und seinen Übergang in den Darm begünstigen, ließe sich in diesen Fällen das unlösliche und deshalb schwer resorbierbare gerbsaure Strychnin in Form einer schleimigen Emulsion an-

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**. 157. 1903.

2) Die ausführliche Literatur bei C. Ipsen, Untersuchungen üb. d. Verhalten des Strychnins im Organismus. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. **3. F. 4**. 15. 1892.

wenden. Dadurch würde eine sichere Dosierung erreicht, was bei dem Extract nicht möglich ist.

1. **Strychninum nitricum**, salpetersaures Strychnin. Farblose, in 90 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,003—0,01!, täglich bis 0,02!

2. **Semen Strychni**, Nux vomica, Strychnossamen, Krähenaugen, Brechnüsse; die in den fleischigen Früchten der *Strychnos Nux vomica* steckenden flachen Samen. Sie enthalten nach Sander¹⁾ 1,2—1,4, im Mittel 1,28 % Strychnin und 1,5—1,8, im Mittel 1,73 % Brucin. Gaben 0,1!, täglich 0,2!

Die Ignatiusbohnen, *Fabae St. Ignatii*, von *Strychnos Ignatii*, enthalten 1,92—1,98 % Strychnin und 1,18—1,24 % Brucin (Sander, a. a. O.)

3. **Extractum Strychni**, Extr. Nucum vomicarum, Krähenaugen-extract. Mit Weingeist hergestelltes, braunes, trockenes Extract. Gaben 0,01—0,05!, täglich bis 0,10!, in Pillen und Emulsionen.

4. **Tinctura Strychni**, Krähenaugentinctur. Strychnossamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,5—1,0!, täglich bis 2,0!

9. Gruppe des Samandarins.

Das **Samandin**²⁾, $C_{26}H_{40}N_2O$, ist eine neben dem Samandaridin im Hautsekret des Feuer- oder Erdsalamanders, *Salamandra maculosa*, vorkommende Base, welche im freien Zustande ein gelbliches Öl bildet. Das neutrale Sulfat kristallisiert in verschiedenen gruppierten Nadeln, ist in Wasser ziemlich schwer löslich, linksdrehend und erteilt der Lösung in concentrirter Salzsäure beim Erhitzen eine tiefblaue Farbe. Aus 800 Salamandern wurden 1,83 g Samandin- und 4,0 g Samandaridinsulfat erhalten.

Die Wirkung betrifft ausschließlich das Centralnervensystem und gestaltet sich an Hunden, Katzen und Kaninchen dem Wesen nach gleichartig.

Die tödlichen Gaben beim Hunde betragen 0,7—0,9 mg subcutan pro kg Körpergewicht, während Kaninchen verhältnißmäßig noch empfindlicher gegen das Gift sind.

An Hunden erfolgen nach subcutaner Einspritzung motorische Unruhe, Steigerung der Speichel- und Schleimsekretion, Erhöhung der Reflexempfindlichkeit, dann keuchende, dyspnoische Respiration, Convulsionen mit tetanischen Erscheinungen gemischt und Tod durch allgemeine Lähmung

1) Sander, Beitrag zur Kenntniß der Strychnosdrogen. Diss. Straßburg 1896.

2) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **41**, 229. 1898; **43**, 84. 1899.

und Respirationsstillstand. Eine direkte Wirkung auf die Kreislauforgane ist nicht nachweisbar. Eine geringe Blutdrucksteigerung mit Verlangsamung der Pulsfrequenz hängt von einer Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern im verlängerten Mark ab. Auch die Vermehrung der Speichel- und Schleimsekretion ist auf centrale Erregungen zurückzuführen.

Sind die stärkeren Vergiftungserscheinungen einmal eingetreten, so erfolgt regelmäßig der Tod, niemals Erholung. Dieses Verhalten sowie die gemischten convulsivischen und tetanischen Krämpfe erinnern an die Hundswut, Lyssa, was immerhin bemerkenswert ist. Nach Versuchen an Kaninchen tritt eine Gewöhnung an das Samandarin nicht oder nur schwer und in geringem Grade ein.

An Fröschen bilden ebenfalls gleichzeitig auftretende Krämpfe von convulsivischem und tetanischem Charakter das Wesen der Wirkung. Der Tod wird durch allgemeine Lähmung herbeigeführt, an der sich die Endigungen der motorischen Nerven nicht beteiligen.

Das **Samandaridin**, $C_{20}H_{31}NO_2$, dessen Sulfat kristallisiert, wirkt wie das Samandarin, doch ist die 7—8fache Menge erforderlich, um den gleichen Grad der Wirkung wie nach dem letzteren zu erhalten.

Vergiftungen an Menschen mit Salamandergift sind nicht bekannt.¹⁾

10. Gruppe des Morphins.

Das Morphin, populär auch „Morphium“ genannt, ist nach Menge und Wirkung das maßgebende Alkaloid des Opiums. Es vermindert anfangs und unterdrückt dann in eigenartiger Weise die Funktionen des Großhirns, insbesondere das Empfindungsvermögen, wodurch Schmerzstillung, Hypnose und Narkose hervorgerufen werden; darauf verbreitet sich die Lähmung auf die willkürlichen und die von schmerzzerzeugenden Reizen abhängigen reflectorischen Bewegungen, die vollständig unterdrückt werden, und schließlich verursacht es an einzelnen Tierarten in

1) Über die Geschichte des Salamandergiftes vergl. Faust, Die tierischen Gifte, S. 123. Braunschweig, Vieweg u. Sohn, 1906.

derselben Weise wie das Strychnin (vergl. S. 119) eine Steigerung der von den Sinnesreizen beherrschten Reflexempfindlichkeit und Tetanus.

Von den übrigen, zahlreichen Opiumalkaloïden verhalten sich nach den Untersuchungen von W. v. Schroeder¹⁾ das Papaverin, Codeïn und Narkotin ähnlich, nur ist die narkotische Wirkung im Vergleich zur tetanisierenden weit schwächer als beim Morphin. Das Thebain schließt sich, wie oben (S. 117) erwähnt, der Strychningruppe an. Das Narceïn ist völlig unwirksam.

Der charakteristische Tetanus nach Morphin tritt nur an niederen Tieren (Fröschen) ganz regelmäßig ein. Bei einzelnen Säugetierarten, namentlich bei Katzen, ist er häufig vollkommen ausgebildet, seltener beim Hunde. Dagegen wird eine sehr beträchtliche Steigerung der Reflexerregbarkeit auch bei der letzteren Tierart niemals vermißt. In einzelnen Fällen hat man den Tetanus bei schweren Vergiftungen auch an Menschen eintreten sehen.

Diese relative Immunität der höher organisierten Geschöpfe inbezug auf die tetanisierende Wirkung des Morphins ist so zu deuten, daß bei ihnen der Tod infolge der Gehirnlähmung sich früher einstellt als jener Grad der erhöhten Reflexerregbarkeit, bei welchem ein ausgebildeter Tetanus zum Ausbruch kommt. Auch Frösche verfallen einer vollständigen Bewegungslosigkeit, ehe die Krämpfe auftreten.

An Menschen sind die Wirkungen des Opiums und Morphins identisch, weil die übrigen Alkaloïde, welche stärker krampferregend wirken als das Morphin, namentlich das der Strychningruppe angehörende Thebain, nur in geringen Mengen in der Droge enthalten sind.

Die **Wirkung des Morphins auf das Gehirn** ist bei allen Wirbeltieren dem Wesen nach die gleiche. Die Verschiedenheiten lassen sich auf die ungleiche Bedeutung und die abweichende Art der Funktionsäußerungen dieses Organgebietes bei den einzelnen Tierklassen zurückführen.

An Fröschen werden nacheinander die Funktionen des Groß-, Mittel- (Vierhügel) und Kleinhirns, sowie des verlängerten Marks außer Tätigkeit gesetzt, ähnlich wie bei der successiven Abtragung dieser Teile, nur mit dem Unterschiede, daß im letzteren Falle die Funktion des abgetragenen Organteils so gleich gänzlich fortfällt, während bei der Vergiftung von den Funktionen des einen Teils, z. B. des Großhirns, noch ein

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17.** 96. 1883.

Rest vorhanden sein kann, wenn bereits die des benachbarten Gebietes, z. B. des Mittelhirns, ergriffen sind. Von einer solchen Wirkung sind die Erscheinungen abhängig zu machen, die sich an Fröschen nach 0,02—0,05 g Morphin im Laufe von einigen Stunden entwickeln. Sie bestehen zunächst in Verlust der Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen, wobei letztere nach künstlichen äußeren Reizen noch in geordneter Weise eintreten. Dann stellen sich Störungen der Coordination und des Gleichgewichts der Bewegungen ein (Wirkung auf die Vierhügel), und nach einiger Zeit vermag das Tier keinen Sprung mehr auszuführen, während es sich aus der Rückenlage in die hockende Stellung aufzurichten im Stande ist (entsprechend der Abtragung des Kleinhirns). Schließlich bildet sich eine vollständige Bewegungslosigkeit aus, die auch durch äußere Reize nicht einmal in Form von Reflexen unterbrochen wird. Meist erst wenn das Tier in diesen Zustand geraten ist, seltener und nur nach großen Gaben vor dem Eintritt der Bewegungslosigkeit, beginnt die erhöhte Reflexerregbarkeit, welche allmählich zum Tetanus führt (vergl. Witkowski¹⁾).

Bei den höheren Tieren und am Menschen wird in erster Linie die Empfänglichkeit für stärkere sensible Reize abgestumpft, namentlich für solche, welche Schmerzempfindung und Husten verursachen, während die Tastempfindung zunächst intact bleibt. Die schmerzstillende Wirkung tritt ein, ohne daß das Allgemeinbefinden verändert erscheint und ohne daß das Sensorium seine Tätigkeit in Form des Schlafes einzustellen braucht. Doch macht sich bald die Neigung zu letzterem bemerkbar, was darauf hindeutet, daß von vornherein die Erregbarkeit der betreffenden Gebiete beeinträchtigt und die Empfindlichkeit für alle äußeren Reize abgestumpft ist. Zustände der Erregung in einzelnen Gehirngebieten lassen sich dabei in der Regel nicht nachweisen. Nur in einzelnen Fällen geraten die Vorstellungen nicht bloß unmittelbar vor dem Einschlafen, sondern noch während des Wachens in Unordnung. Sie werden bei wechselnder Stimmung und erschwerten Denken lebhafter und flüchtiger und treten unmotivierter ein.

Man hat diese Erscheinungen von einer direkt erregenden Wirkung des Morphins und Opiums auf die betreffenden Gehirn-

1) Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 7. 247. 1877.

abschnitte abgeleitet. Indessen muß man sich, schon wegen der Inconstanz der Erscheinung, der bereits im achtzehnten Jahrhundert von J. Johnstone ausgesprochenen Ansicht anschließen, daß diese Aufregung nur eine Folge der narkotischen Wirkung des Opiums und Morphins ist. Es handelt sich dabei offenbar um eine Störung und Verschiebung des Gleichgewichts der einzelnen Gehirnfunktionen. Die Sphäre der Vorstellungen ist anscheinend noch intact, wenn bereits die sensiblen Reize schwächer wirken. Jene empfängt dann eine geringere Anregung und Direktion von außen und gerät dabei auf eigene Hand in Tätigkeit, wie vor dem festen Einschlafen. Etwas später wird auch sie im Sinne einer Lähmung direkt beeinflusst, und die Aufregung legt sich.

Wenn dieser Grad der Wirkung erreicht ist, so stellt sich sicher Schlaf ein, falls nicht die äußeren Reize, welche wegen der fortdauernden Reflexerregbarkeit noch sehr wirksam sind, absichtlich mit einer gewissen Intensität unterhalten werden. Passive und aktive Körperbewegungen und rasch wechselnde lebhaftes Sinneseindrücke pflegen den Eintritt des Schlafes, ja selbst der tieferen Narkose, zu verhindern. Bei fortschreitender Wirkung erlischt die Erregbarkeit des Großhirns immer mehr; es stellt sich erst fester, nicht abwendbarer Schlaf, dann die eigentliche Bewußtlosigkeit und schließlich tiefes Coma ein. Darauf greift die Lähmung allmählich auch auf das verlängerte Mark über und beeinflusst vor allem die Respiration, die seltener, unregelmäßig, aussetzend und rüchelnd wird, bis sie schließlich zum Stillstand gelangt. Das Aufhören der Atembewegungen bildet die Todesursache der acuten Opium- und Morphinvergiftung. Bei Kaninchen bietet die Respiration bei nicht zu tiefen Graden der Narkose Erscheinungen dar, die denen des Cheyne-Stokesschen Phänomens vollkommen gleichen (Filehne¹⁾).

Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten der Gefäße. Bei Tieren wird der Tonus derselben infolge einer Lähmung ihrer Nervenursprünge nur in den höchsten Graden der Vergiftung soweit vermindert, daß Sinken des arteriellen Blutdrucks erfolgt. Am Menschen macht sich dagegen häufig schon nach arzneilichen Gaben eine Gefäßerweiterung an der Haut des Körpers und des Gesichts bemerkbar. Die Nervencentren dieser Gefäßgebiete sind außerordentlich leicht

1) Filehne, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**, 442. 1879; **11**, 45. 1879.

allen Einflüssen zugänglich, namentlich solchen, die einen Nachlaß des Tonus bedingen.

Mit dieser Gefäßwirkung stehen vermutlich gewisse Erscheinungen im Zusammenhang, die man bei der Opium- und Morphinvergiftung zu beobachten Gelegenheit hat. Dahin gehören das Wärmegefühl und die Rötung des Gesichts, Schweißausbruch, Exantheme in Form von Frieseln, Hautjucken. Mit der Erweiterung der Hautgefäße hängt jedenfalls die vermehrte Wärmeabgabe und das Sinken der Körpertemperatur mit Morphin vergifteter Tiere (L. Brunton und Cash, 1886) zusammen. An Kaninchen, deren Körpertemperatur durch den sogenannten Wärmestich bis auf 40–41° C gesteigert ist, bewirken 10–12 mg Morphin oder 30 mg Codein in derselben Weise wie das Antipyrin eine Herabsetzung der Temperatur bis auf die normale Höhe (Gottlieb¹⁾). Eine locale Wirkung des Alkaloids auf die Wandung der kleineren Arterien anzunehmen, liegt kein Grund vor. Die anfängliche Rötung des Gesichts macht später einer Blässe desselben Platz, wenn sich bei stärkerer Vergiftung auch die übrigen Gefäße erweitert haben. Da die Erweiterung der Hautgefäße nur eine der Bedingungen für das Zustandekommen jener Erscheinungen bildet, so ist es erklärlich, daß man sie in vielen Fällen vermißt.

Ob die Gehirngefäße ebenfalls schon früh erweitert werden und ob dieser Umstand den Gebrauch des Morphins in solchen Krankheiten und Zuständen verbietet, in denen eine Neigung zu Kopfcongestionem besteht, wie es unter anderem für das Kindesalter angegeben wird, erscheint auf Grund der vorhandenen Tatsachen sehr wahrscheinlich. Schon zu Ende des 6. Jahrhunderts versichert Alexander von Tralles, daß das Opium oft heftige Congestionen zum Kopf verursache und daher gegen Kopfschmerz nicht zu empfehlen sei.

Die beim Menschen in den stärkeren Graden der Morphinwirkung häufig, aber keineswegs constant beobachtete Pupillenverengung, die bei Einträufelung des Morphins in das Auge nicht eintritt, hat nur diagnostische Bedeutung. Sie kann nicht von einer direkten Lähmung oder Reizung besonderer Teile des Gehirns abgeleitet werden, sondern ist wahrscheinlich von complicierten Vorgängen abhängig.

An Hunden ruft das Morphin nicht selten Erbrechen hervor. Wir haben es hier wohl schon mit einer Andeutung der Wirkung zu tun, die bei dem Apomorphin völlig in den Vordergrund tritt. Guinard (1898) sieht sie als Folge einer

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 419. 1890.

Erregung der im verlängerten Mark gelegenen Centren an. Einige Decigramm Hunden in das Blut eingespritzt verursachen nach 1—2 Stunden blutige Durchfälle.

Die Morphinsucht und die chronische Morphinvergiftung, an die sich ein großes praktisches Interesse knüpft, gehören in das Gebiet der klinisch wichtigen Intoxicationen.

Von den **peripheren Organen** werden nur wenige direkt von der Morphinwirkung betroffen. Namentlich bleiben die Muskeln und peripheren Nerven ganz intact. Daß die Tastnerven selbst in den schwersten Graden der Morphinvergiftung ihre Erregbarkeit nicht verlieren, folgt unmittelbar aus der Tatsache, daß an vergifteten Tieren jede Berührung und Erschütterung Zuckungen und Reflexkrämpfe auslöst. Ebenso wenig tritt eine Herabsetzung der localen Empfindlichkeit für pathische Reize ein, wie sie durch die secundäre Spirale eines Inductionsapparates hervorgebracht werden (Jolly und Hilsmann, 1874). Nur wenn man den Nerv eines abgelösten Froschschenkels in eine wäßrige Lösung von Opium oder Morphin eintaucht, verliert er seine Erregbarkeit (Johannes Müller). Das hat aber für die Beurteilung der Zustände während des Lebens gar keine Bedeutung.

Das Herz wird in seinen Funktionen direkt nicht nachweisbar beeinträchtigt. Doch kann gegen das Ende einer letalen Vergiftung ein lähmungsartiger Zustand der automatischen motorischen Herzganglien (Herznarkose), wie man ihn in weit ausgesprochenerem Maße bei Vergiftungen mit Blausäure und mit den Stoffen der Chloroformgruppe beobachtet, neben der Gefäßerweiterung zum Sinken des Blutdrucks beitragen.

In hervorragender Weise werden die Darmbewegungen vom Morphin beeinflusst. Es verringert die Peristaltik, und bei gesunden Individuen tritt nach Morphin- und Opiumgebrauch eine Verlangsamung der Stuhlentleerungen oder auch wohl völlige Obstipation ein. Bei Durchfällen, wie sie namentlich infolge acuter Darmkatarrhe auftreten, wird die heftige Peristaltik sistiert, die Entleerungen hören auf, und die kranke Schleimhaut findet in der Ruhe die Bedingungen zu ihrer Heilung.

Bei dem Zustandekommen dieser Wirkung auf den Darm ist eine Lähmung der motorischen Ganglien und der Muskeln nicht im Spiele. An Kaninchen verursacht Reizung des unvergifteten Darms mit einem Kochsalzkristall eine sich in aufsteigender Richtung fortpflanzende

Contraction desselben. Nach 20 mg Morphin bleibt die durch den Salzkristall hervorgerufene Zusammenziehung auf die Berührungsstelle beschränkt; nach 60 mg ist sie wieder eine aufsteigende. Hieraus hat man gefolgert, daß kleinere Gaben von Morphin die im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsfasern für die Darmbewegungen erregen, größere sie lähmen, und zwar die centralen Teile dieser Nerven, weil an einer unterbundenen und vom Mesenterium, demnach auch von den Darmnerven abgetrennten Darmschlinge das Morphin die Folgen der Salzreizung nicht mehr beeinflußt (Nothnagel, 1882).

Bei der Unterdrückung von Durchfällen durch das Morphin kann es sich um eine derartige Hemmung der verstärkten Darmbewegung nicht handeln, weil jene Wirkung auch bei Vergiftungen durch große Gaben eintritt und lange anhält, während Erregungen bald vorübergehen. Am wahrscheinlichsten erscheint daher die Annahme, daß gewisse gleichsam sensible Nervelemente in der Darmwand existieren, welche die vom Darmlumen her zu ihnen gelangenden Reize auf die ebenfalls in der Darmwand gelegenen motorischen, die Darmbewegungen vermittelnden nervösen Centren übertragen und daß die Erregbarkeit dieser centripetal leitenden Nerven durch das Morphin vermindert wird. Das Auftreten von Bewegungen am ruhenden und dem Einfluß der Hemmungsnerven entzogenen Darm bei Vagusreizung wird durch das Morphin wesentlich abgeschwächt (Jacobj¹⁾).

Bewegungen des Darms, die bloß von einer direkten Erregung der motorischen Darmnerven oder der Darmmuskulatur abhängen, werden durch das Morphin nicht vermindert oder aufgehoben. Das muß bei Versuchen über die Wirkung des Morphins auf den Darm sorgfältig berücksichtigt werden.

Opium und Morphin dienen ganz im allgemeinen zur Unterdrückung übermäßiger Bewegungen und Contraktionen des Darms. Die größte Rolle spielen sie bei der Behandlung acuter Darmkatarrhe. Aber während in diesen Fällen die Stuhlentleerungen gemäßigt werden sollen, sucht man im Gegenteil bei der Bleikolik die bestehende Verstopfung durch das eine oder das andere der beiden Präparate zu beseitigen. Hier beruht der Erfolg darauf, daß der durch die Bleivergiftung herbeigeführte und durch sensible Reizung unterhaltene Krampf des Darmrohrs gehoben und letzteres dem Durchgang der Fäces wieder eröffnet wird.

Häufig räumt man bei der Behandlung von Darmkrankheiten dem Opium einen Vorzug vor dem Morphin ein. Soweit das begründet ist, hat man es dabei offenbar mit denselben Verhältnissen zu tun, wie beim Krähenaugenextract im Vergleich zum Strychnin (vgl. oben S. 125).

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 208. 1891.

Neben der Wirkung auf den Darm ist es vor allem jener **schwächste Grad der Morphinwirkung auf das Gehirn** welcher in der **Therapie** eine so große Rolle spielt. Auch hier sind die Indicationen ganz allgemeiner Natur und Contraindicationen kaum vorhanden. Schmerzen aller Art, Hustenreiz und andere unangenehme und quälende Sensationen werden oft schon durch sehr geringe Mengen Morphin (5—10mg) unterdrückt.

Von den Erregungszuständen lassen sich die gewöhnlichen Formen der nervösen Schlaflosigkeit anfangs ebenfalls durch kleine Gaben bekämpfen. Nach längerem Gebrauch tritt in diesen und in anderen Fällen in steigendem Maße eine Gewöhnung an das Mittel ein. Es sind dann stetig wachsende Gaben zur Erzielung der gewünschten Wirkung erforderlich. In manchen Fällen wurden schließlich nicht weniger als 1,0—1,5 g Morphin täglich unter die Haut gespritzt, während sonst 0,1—0,2 g tödlich wirken können.

Von vornherein größere Gaben erfordern die psychischen Exaltationszustände, weil, wie oben angegeben ist, die psychischen Funktionen etwas schwerer von der Morphinwirkung betroffen werden, als die sensible Sphäre. Zu dieser Kategorie von Zuständen gehören vor allen Dingen das Delirium tremens und die Atropinvergiftung, aber auch andere Formen von Manie. Umgekehrt kann das Atropin auch einen Teil der durch Morphin bedingten Lähmungszustände vermindern oder beseitigen und dadurch bei der Behandlung von Morphinvergiftungen nützlich werden.¹⁾ Dagegen hat die Anwendung beim Tetanus eine ganz andere Bedeutung. Da der letztere gelegentlich auch durch das Morphin hervorgerufen wird, so trägt dieses nichts zu seiner Beseitigung bei. Es kann sich hier vielmehr nur darum handeln, die Leiden des Kranken durch die wohltätige Wirkung dieses Mittels zu lindern.

Über die **Schicksale des Morphins im Organismus** war man lange im Unklaren. Sie sind sehr eigenartige und stehen mit der Gewöhnung an dieses Mittel im Zusammenhang.

In den Harn geht es nicht oder nur in Spuren über. In einer Untersuchung, welche Harrington im pharmakologischen Institut zu Straßburg ausgeführt, ihrer negativen Resultate wegen aber nicht veröffent-

1) Vergl. Levison, Über d. therap. Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Bonner Diss. Siegburg 1894.

licht hat, enthielt der während eines Monats gesammelte Harn einer Morphinistin, die sich täglich 1g Morphin subcutan injizierte, kein Morphin. auch keinerlei Umwandlungsprodukte des Morphins. Letzteres konnte aber besonders nach subcutaner Injection an verschiedenen Tierarten im Harn nachgewiesen werden (Marmé, 1883). Zuweilen enthält der Harn (D. Takahashi, 1886) sowie die Lunge und Leber (Marmé, 1883) etwas Dehydromorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_3$, oder vielleicht richtiger Dehydrodimorphin (Oxydimorphin). Regelmäßiger konnte man das Morphin in den Fäces (Vogt, 1875; Jaques, 1880) sowie im Magen und im Erbrochenen (Leineweber, 1883; Alt, 1889) nachweisen.

Zur Entscheidung der Frage über die Schicksale des Morphins im Organismus waren vor allem Methoden zur sicheren quantitativen Bestimmung desselben in den Ausscheidungen erforderlich. Methoden, die sich auf das Ausschütteln mit verschiedenen Lösungsmitteln gründen, sind unzuverlässig, weil das Morphin sich nur dann in solchen Lösungsmitteln beim Ausschütteln einigermaßen rasch löst, wenn es frisch aus seinen Salzen durch Alkalien gefällt ist und sich noch im amorphen Zustande befindet. Nach der Ausscheidung wird es aber sehr bald kristallinisch und löst sich dann nur sehr langsam, zuweilen erst nach tagelangem öfteren Schütteln in dem betreffenden Lösungsmittel.

Tauber (1890) hat eine Methode ausgearbeitet, die es gestattet, selbst sehr kleine Mengen Morphin in den Fäces und im Harn sicher quantitativ nachzuweisen. Er fand mittelst dieses Verfahrens von 1,24 g Morphin, die einem Hunde im Laufe von 10 Tagen subcutan injiziert waren, 41 Procent in den Fäces wieder.

Mit Hilfe der Tauberschen Methode bestätigte E. Faust¹⁾ bei seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin zunächst die Tatsache, daß der Darm der einzige Ausscheidungsweg des Morphins aus dem Organismus ist. Während aber bei einer einmaligen acuten Vergiftung rund 70% des subcutan eingespritzten Morphins in den Fäces wiedergefunden wurden, nahm bei andauernder Einverleibung in allmählich steigenden Gaben die ausgeschiedene Menge immer mehr ab, und schließlich fand sich überhaupt kein Morphin mehr in den Fäces.

So z. B. war in einem Versuche an einem 6,7 kg schweren Hunde die subcutan beigebrachte Morphinmenge nach 8 Wochen auf täglich 1,5 g gesteigert worden. Dennoch enthielten nach Ablauf dieser Zeit die Fäces von 3 Tagen, also nach insgesamt 4,5 g Morphin, nichts mehr von diesem.

Anfangs wird also nur wenig Morphin im Organismus zerstört, allmählich erlangt der letztere durch Gewöhnung die

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 44. 217. 1900.

Fähigkeit, selbst größere Mengen völlig zu zersetzen, und dieses Verhalten ist unzweifelhaft der Grund für die sogenannte Gewöhnung an das Morphin. Die letztere hängt also nicht von einer allmählichen Abstumpfung des Nervensystems gegen die Wirkungen des Alkaloids ab, sondern beruht darauf, daß infolge der zunehmenden Zerstörung des Giftes eine Anhäufung des letzteren im Organismus in der für die Wirkung erforderlichen Menge nicht mehr zustande kommen kann. Daher müssen immer größere Mengen gebraucht werden, um noch eine Wirkung zu erzielen, und der Morphinist reagiert, wie Cloetta¹⁾ beobachtet hat, sofort, wenn die Morphingabe herabgesetzt wird, von welcher er gerade noch eine Wirkung verspürt. Bei der Zerstörung des Morphins handelt es sich aber nicht um die Wirkung von sogenannten Antitoxinen, woran man bei der gegenwärtig so verbreiteten Suche nach letzteren schon gedacht hat²⁾, sondern bloß um eine Verstärkung der gewöhnlichen, wahrscheinlich fermentativen Spaltungsvorgänge im Organismus. Die Oxalsäure z. B. vermag der letztere nicht zu zersetzen und gewöhnt sich auch nicht, es zu tun.

An Hunden ruft das Morphin infolge Vermehrung des Blutzuckers, z. B. im Serum von 0,25 auf 2,50 pro Mille, eine leichte Glykosurie hervor, bei welcher mit einem Gehalt von 2—4, höchstens 5—6 pro Mille, nie mehr als 2 g Zucker ausgeschieden wurden. Mit dem Aufhören der Morphinwirkung verschwindet auch der Zucker aus dem Harn und nach dem Eintritt der Gewöhnung an größere Gaben erscheint nach diesen, die sonst wirksam waren, kein Zucker mehr im Harn (Luzzatto³⁾).

Es ist nicht gelungen, beim Frosch eine Gewöhnung an das Morphin zu erzeugen (Hausmann⁴⁾).

Das **Codein** ist der Monomethyläther des Morphins und wird aus diesem künstlich dargestellt oder aus dem Opium gewonnen. Es wirkt weniger narkotisch, aber stärker lähmend auf die Gebiete des Mittelhirns und auch stärker tetanisierend als das Morphin. Gegen Schmerzen ist es weniger wirksam

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 453. 1903.

2) Vergl. die Literatur bei Cloetta a. a. O.

3) Luzzatto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 95. 1904.

4) Hausmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 315. 1905.

als das letztere, wird aber mit größerem Erfolg zur Unterdrückung von Hustenreiz gebraucht, was wohl darauf beruht, daß es die Reflexempfindlichkeit jener Funktionsgebiete des Gehirns abstumpft, die den Hustenreiz auf die Respirationsmuskeln übertragen.

Bei der fortgesetzten Verabreichung von Codein tritt nach Versuchen von Bouma¹⁾ an Hunden eine Gewöhnung nicht ein, sondern eher eine erhöhte Empfindlichkeit. Der Organismus erlangt nicht die Fähigkeit, das Codein bei fortgesetztem Gebrauch wie das Morphin zu zerstören. Es wurden zu Anfang der Versuche 85,8—89,6%, nach 4 Wochen lang fortgesetzter subcutaner Einspritzung 82,8—84,9%, davon der größere Teil, im Gegensatz zum Morphin, im Harn wiedergefunden.

Von den zahlreichen **Morphinderivaten** sind in den letzten Jahren besonders das Benzylmorphin (Peronin), der Morphin-Diessigsäureester (Heroïn) und das Äthylmorphin (Dionin) genauer untersucht und für therapeutische Zwecke, insbesondere gegen Husten, empfohlen worden. Sie schließen sich dem Codein an, indem sie wie dieses weniger narkotisch, aber stärker lähmend auf die tiefer gelegenen Funktionsgebiete des Gehirns und, bei gleichem Grade der narkotischen Wirkung, energischer tetanisierend wirken, als das Morphin. Am häufigsten wird das **Heroïn** angewendet, namentlich bei Husten und zur Beruhigung des Atemcentrums bei dyspnoischen Zuständen. Kleine Gaben, 1 mg an Kaninchen, vermindern die Atemfrequenz, verlängern die Inspiration und bringen, aber keineswegs regelmäßig, eine Vergrößerung des Volums der einzelnen Atemzüge hervor. Etwas größere Gaben verursachen eine Verminderung sowohl der einzelnen Atemzüge als auch der Atemgröße in der Zeiteinheit (Dreser, 1898). Noch größere Gaben wirken lähmend auf die Atmungscentren.²⁾ Das Mittel muß daher mit einiger Vorsicht angewendet werden, um die Atmung nicht zu sehr abzuschwächen.

1) Bouma, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 353. 1903.

2) Über die Wirkungen einiger Morphinderivate, insbesondere des Heroïns, vergl. Dott u. Stockman, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh. 1890, S. 321. Dreser, Pflügers Arch. **72**. 1. 1898 u. **80**. 86. 1900. Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 27. 881. A. Fraenkel ibid. Nr. **46**. 1525. Impens, Pflügers Arch. **78**. 527. 1900. Santesson ibid. **81**. 349. 1900.

1. **Morphinum hydrochloricum**, Morphinhydrochlorid. Farblose, in 25 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,005—0,03!, täglich bis 0,1! Subcutan 0,002—0,020 in wäßriger Lösung von 1 %.

2. **Codeinum phosphoricum**, Codeinphosphat. In Wasser leicht lösliche, farblose Kristalle. Gaben 0,01—0,1!, täglich bis 0,3!

3. **Opium**, Opium. Der freiwillig eingedickte und eingetrocknete Milchsaft der unreifen Früchte von *Papaver somniferum*. Soll getrocknet 10—12 % Morphin enthalten; im Maximum sind 20—23 % gefunden worden. Die Hauptmasse der übrigen Alkaloide bildet das schwach wirkende Narkotin, der Rest macht etwa 1—2 % aus. In Wasser ist das Opium mehr als zur Hälfte löslich. Gaben 0,05—0,15!, täglich bis 0,5! in Pulvern.

4. **Extractum Opii**. Aus Opium mit Wasser hergestellt; trockene, rotbraune Masse. Gaben 0,15!, täglich 0,5!

5. **Pulvis Ipecacuanhae opiatum**, Doversches Pulver. Opium 1, Ipecacuanha 1, Milchzucker 8; enthält also 10 % Opium. Gaben 0,1 bis 0,5—1,5!, täglich 5,0!

6. **Tinctura Opii simplex**, einfache Opiumtinctur. Opium 15, verd. Weingeist 70, Wasser 70. Das Lösliche von 10 % Opium, also etwa 1 % Morphin enthaltend. Gaben 0,5—1,5!, täglich bis 5,0!

7. **Tinctura Opii crocata**, safranhaltige Opiumtinctur. Wie die einfache, nur mit Zutat von etwas Safran, Zimmt und Gewürznelken dargestellt. Enthält etwa 1 % Morphin. Gaben wie bei der vorigen.

8. **Tinctura Opii benzoica**, benzoësäurehaltige Opiumtinctur. Enthält Anethol, $C_6H_4(OCH_3)C_3H_5$ (Anisöl) 0,5 %, Campher 2 %, Benzoësäure 2 % und das Lösliche von 0,5 % Opium, entsprechend 0,05 % Morphin.

Diese Tinctur ist ein Curiosum! Die Benzoësäure, in Pulver- oder Dampfform eingeatmet, verursacht durch ihre feinen Kristallnadeln. Kehlkopfreizung und Husten. Durch den letzteren wird Schleim aus den Bronchien hinausbefördert, und die Säure steht daher im Rufe eines Expectorans. In dieser Tinctur soll sie also Hustenreiz erregen, während das Opium dazu bestimmt ist, den letzteren zu unterdrücken.

9. **Fructus Papaveris immaturi**. Unreife, getrocknete Mohnköpfe. 10. **Sirupus Papaveris**, Mohnsaft. Auf 100 Sirup sind 10 Teile Mohnköpfe verwendet. 11. **Semen Papaveris**, Mohnsamen. Von *Papaver somniferum*. Morphingehalt unbestimmt.

*12. **Heroinum hydrochloricum**, Diacetylmorphin. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben 0,005—0,010, innerlich oder subcutan.

11. Gruppe des Pellotins und Anhalonins.

Eine besondere Gruppe bilden mehrere in mexicanischen Cactaceenarten vorkommende Alkaloide, von denen einzelne nach Art der Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe nar- kotisch und lähmend, aber anscheinend nicht schmerzstillend wie

das Morphin wirken, andere außer der genannten Wirkung auch tetanische Krämpfe wie die Stoffe der Morphingruppe hervorbringen.¹⁾

Im Anhalonium Lewinii (*Echinocactus Lewinii*) sind bisher 6 Alkaloïde gefunden worden: das Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$, welches auch in *A. Williamsi* vorkommt, das Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$, ferner das nach der gleichen Formel wie das letztere zusammengesetzte Anhalonidin, dann das Anhalamin, $C_{11}H_{15}NO_3$, das Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$, und endlich das Lophophorin, $C_{13}H_{17}NO_3$. Von diesen Alkaloïden sind die vier erstgenannten sowohl im freien Zustande als auch in Form ihrer salzsauren Salze kristallisierbar, von dem Mezcalin und Lophophorin, welche ölarartige Flüssigkeiten bilden, kristallisieren nur die Salze.

Ferner gehören hierher noch das Anhalin aus *A. fissuratum*, das Pectenin aus *Cereus pecten* Aboriginum Engelman und das Pilocereïn aus *Pilocereus sargentianus*.

Bloß narkotisch und lähmend wirken das Pellotin, Mezcalin und Pilocereïn, narkotisch und lähmend oder nur lähmend und zugleich tetanisierend das Anhalonin, Anhalonidin, Lophophorin und Pectenin.

Sämtliche Anhalonium-Alkaloïde beeinflussen das Froschherz qualitativ in gleicher Weise. Sie setzen die Pulszahl herab, ohne den Rhythmus zu verändern. Atropin ändert an dieser Wirkung nichts. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine mäßige Lähmung der motorischen Herzganglien, um eine Herznarkose wie z. B. nach kleinen Gaben Chloralhydrat. Das Anhalonidin beeinflusst in geringem Grade auch die Herzmuskulatur im lähmenden Sinne.

Am schwächsten wirken das Pellotin und Anhalamin auf das Herz, dann folgen Mezcalin, Lophophorin, Anhalonidin und Anhalin. Wie diese Anhalonium-Alkaloïde verhält sich das Pectenin, während das Pilocereïn das Herz nach der Art des Chinins lähmt.

Die narkotische Wirkung tritt besonders bei Pellotin stärker in den Vordergrund, so daß man daran denken konnte, es therapeutisch als Beruhigungsmittel anzuwenden. Es führte bei Menschen nach den Versuchen von Jolly²⁾ in Gaben von 0,04—0,08 g leichte Hypnose herbei, schien aber nicht schmerzstillend zu wirken.

1) Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**, 401. 1888. Heffter, ibid. **34**, 65. 1894. Lewin, ibid. **34**, 374. 1894. Heffter, ibid. **40**, 385. 1898; Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3004. 1901. Mogilewa (u. Heffter), Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**, 137. 1903.

2) Jolly, Therap. Monatsh. 1896. 328.

Das Mezcalin, welches 3.4.5-Trimethoxy-Benzyl-Methylamin ist, blieb bei Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,10—0,25 g, an einem Hunde von 6 kg nach 0,20 g ohne Wirkung und verursachte an einer Katze nach 0,1 g Erbrechen und Durchfall. Am Frosch traten erst nach 0,015—0,030 g ein narkotischer Zustand und Lähmung ein.

Sehr eigenartig ist die Wirkung des Mezcalins an Menschen. Nach Gaben von 0,15—0,20 g des salzsauren Salzes stellen sich neben Pulsverlangsamung, Pupillenerweiterung, Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerz lebhaft farbig Visionen ein. Es werden die verschiedenartigsten farbigen Gegenstände, wie Teppichmuster, Blumen, Landschaften und dergl. gesehen. Das Anhalonium Lewinii wird in Mexico und Texas unter dem Namen Pellote (Peyote) und Mescal von den Eingeborenen als Berausungsmittel gebraucht. Die Wirkung hängt wenigstens im wesentlichen von dem, Visionen verursachenden Mezcalin ab.¹⁾

Das Anhalonidin bewirkt an Fröschen nach 0,020—0,025 g Narkose und typische tetanische Krämpfe, nach 0,030—0,050 g außerdem eine curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Vom Lophophorin genügen bei Fröschen 0,25—1,0 mg, an Kaninchen pro kg Körpergewicht 12 mg, um Tetanus und ohne Narkose Lähmung hervorzubringen.

12. Gruppe des Chelidonins und Hydrastins.

Den beiden vorigen Gruppen schließen sich verschiedene Papaveraceenalkaloide an, von denen besonders das Chelidonin und Hydrastin und allenfalls noch das Sanguinarin Berücksichtigung verdienen. Auch die Alkaloide der *Corydalis cava*, einer Pflanze, welche der den Papaveraceen nahestehenden Familie der Fumariaceen angehört, können vorläufig dieser Gruppe angegliedert werden.

Das Chelidonin ist im *Chelidonium majus* (Schöllkraut) und im *Stylophoron diphyllum*, das Sanguinarin in der Wurzel des canadischen Blutkrauts, *Sanguinaria canadensis*, und beide Alkaloide sind nach Fischer und Tweeden (1902) in der *Eschscholtzia californica*, ebenfalls einer Papaveracee, enthalten. Das Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$, welches sich

1) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40**, 418, 1898.

beim Erhitzen mit verdünnter Salpetersäure in Opiansäure und Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_2$, spaltet, findet sich neben Berberin in der Wurzel von *Hydrastis canadensis*, schmeckt bitter und kristallisiert in farblosen Prismen. Aus dem Narkotin entsteht durch Spaltung neben Mekonin das Cotarnin, welches Methoxyhydrastinin ist, ähnlich wie das Hydrastinin wirkt und unter dem Namen Stypticin als blutstillendes Mittel Verwendung gefunden hat.¹⁾

Eine praktische Bedeutung hat besonders das Hydrastin erlangt als wirksamer Bestandteil der *Hydrastis canadensis*, deren Wurzel seit 1883 auch in Europa in Form des amerikanischen Fluid-Extracts bei mancherlei Leiden des Uterus, namentlich bei Blutungen desselben, angewendet wird. Die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen der Droge sowie des Hydrastins und seines Spaltungsproduktes, des Hydrastinins, verfolgen im wesentlichen den Zweck, die angeblichen oder tatsächlichen heilsamen Erfolge zu erklären.

Die Wurzel der *Hydrastis canadensis* wurde ursprünglich in den Vereinigten Staaten von Nordamerika in Form eines Resinoïds als „bitteres Tonicum“ bei Magen- und Darmkatarrhen und wie das Chinin bei Wechselfiebern gebraucht. Die Anwendung bei Magenkatarrhen scheint dann die locale Anwendung des Mittels bei Augen- und Vaginalkatarrhen veranlaßt zu haben. So war der Übergang zu dem Gebrauch bei katarhalischen und anderen Erkrankungen des Uterus von selbst gegeben, nur daß in diesen Fällen an die Stelle der localen Anwendung die innerliche trat.

Das **Chelidonin** wirkt wie das Morphin narkotisch und lähmend, an Meerschweinchen, aber nur in geringem Grade, auch reflexerregend. Von dem Morphin unterscheidet es sich dadurch, daß es außerdem nach Art des Cocaïns die Endigungen der sensiblen Nerven lähmt. An Warmblütern und Fröschen ruft es eine Lähmung der motorischen Herzganglien und an letzterer Tierart schließlich Muskellähmung und Muskelstarre hervor (H. Meyer¹⁾). Ähnlich verhält sich das β -Homochelidonin, nur tritt die Krampfwirkung mehr hervor.

Das **Sanguinarin** wirkt nur schwach narkotisch, dagegen central lähmend und nach Art des Strychnins stark tetanisierend, außerdem wie das Chelidonin herz- und muskellähmend (H. Meyer).

1) Vergl. über Stypticin Falk, Therap. Monatsh. 1896. 28; die Literatur bei Freund, *ibid.* 1904. 413.

2) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 29. 397. 1892.

Das **Hydrastin** stimmt im wesentlichen mit dem Sanguinarin überein. Es verursacht ohne Narkose allgemeine Lähmung, Tetanus, Herz- und Muskellähmung. Als Teilerscheinung der strychninartigen Wirkung auf das Centralnervensystem erfolgt eine Steigerung des Blutdrucks, auf die man ein großes Gewicht legt, weil man von ihr eine Verengung der arteriellen Gefäße und von dieser die blutstillende Wirkung ableiten kann. An Hunden genügen 0,0005—0,0010 g Hydrastin für 1 kg Körpergewicht, um bei der Injection in das Blut die Drucksteigerung hervorzubringen, während unter den gleichen Bedingungen 0,01—0,02 g erforderlich sind, um Tetanus und Lähmung herbeizuführen (Marfori¹⁾). Es erscheint daher nicht unwahrscheinlich, daß das Hydrastin unter den Funktionsgebieten des Centralnervensystems am frühesten die Gefäßnervencentren in Erregung versetzt, so daß für therapeutische Zwecke schon durch kleine Gaben eine Gefäßverengung ohne andere Erregungszustände, namentlich ohne allgemeine Steigerung der Reflexerregbarkeit erzielt werden kann.

Das **Hydrastinin** verursacht nur erhöhte Reflexempfindlichkeit, aber keinen Tetanus; in anderen Teilen des Centralnervensystems tritt von vornherein allgemeine Lähmung ein. Auf die Muskeln und das Herz scheint es wenig zu wirken. Es bringt ebenfalls infolge von Gefäßverengung Steigerung des Blutdrucks hervor und wird, wie das Hydrastin, hauptsächlich bei Blutungen angewendet.

Von den Corydalisbasen²⁾ verursacht das schwach basische Corydalin beim Frosch morphinartig Narkose, allgemeine Lähmung und Schwächung des musculomotorischen Apparats des Herzens. Ebenso verhalten sich das Corybulbin und Isocorybulbin. Das Corycavamin, Corycavin, Bulbocapnin und Corydin bringen außer den genannten Wirkungen auch eine der Lähmung vorausgehende motorische Erregung des Rückenmarks hervor, und nach Corycavamin kommt es am Warmblüter zu epileptiformen Krämpfen, nach Corydin zu Blutdrucksteigerung. Das letzte dieser Alkaloide, das Corytuberin, bewirkt nur Steigerung der Reflexerregbarkeit und „tonische“ Krämpfe.

1) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 161. 1890.

2) Peters, Pharmakol. Unters. über Corydalisalkaloide. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 130. 1904.

*1. **Hydrastinum hydrochloricum**, salzsaures Hydrastin. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben 0,015—0,030!, täglich 0,1!

2. **Hydrastininum hydrochloricum**, salzsaures Hydrastinin. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben 0,03!, täglich 0,1!

3. **Extractum Hydrastis fluidum**, Hydrastis-Fluidextract. Hydrastiswurzel 100 auf Fluidextract 100. Gaben 0,5—1,5 oder 10—20 Tropfen, 3—4 mal täglich.

4. **Rhizoma Hydrastis**, Hydrastiswurzel. Von Hydrastis canadensis. Gaben 0,5—1,5, 2—4 mal täglich als Aufguß.

13. Gruppe des Adrenalins.

Vielfach hat man sich bemüht, die physiologische Bedeutung der Nebennieren zu erforschen, ohne daß dieses bis jetzt in abschließender Weise gelungen wäre. Nur vereinzelte, allerdings merkwürdige und bedeutungsvolle Tatsachen sind durch solche Bemühungen zutage gefördert worden. Dahin gehören der eigentümliche Zusammenhang der Nebennieren mit der Addisonschen oder Bronzekrankheit und mit gewissen Innervationsverhältnissen des Darms sowie das uns hier interessierende Vorkommen einer eigenartigen Base, des Adrenalins¹⁾, in diesen Organen.

Das **Adrenalin**, auch Epinephrin (John J. Abel) und Suprarenin (v. Fürth) genannt, ist ein Brenzcatechinderivat: $(\text{OH})_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NHCH}_3$. Es löst sich schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser und kristallisiert gut sowohl im freien Zustande, wie in Form seiner Salze. In alkalischer Lösung zersetzt es sich, indem die Lösung sich an der Luft, ähnlich wie eine Brenzcatechinelösung, rot und braun färbt.

Die Wirkungen des Adrenalins beschränken sich, soweit das bisher festgestellt ist, auf die Blutgefäße, das Herz und die Drüsen, vor allem auf die ersteren, während das Centralnervensystem direkt nicht betroffen wird.

An Hunden erfolgt nach der Einspritzung von 0,2 mg, an Kaninchen schon nach 0,05 mg Adrenalin in das Blut eine Steigerung des Blutdrucks, die das Doppelte und selbst das Dreifache der normalen Höhe erreichen kann. Sie ist aber nur von kurzer Dauer und verschwindet schon nach wenigen Minuten, selbst wenn größere Mengen Adrenalin injiziert werden. Wahrscheinlich wird das letztere im Organis-

1) Geschichte und Literaturnachweise vergl. bei Faust, Die Tierischen Gifte. S. 16. Braunschweig, 1906.

mus, wie außerhalb desselben durch Sauerstoff und Alkalien, sehr rasch zersetzt.

In den Harn scheint das Adrenalin nicht oder nicht unverändert überzugehen, wenigstens enthält dieser selbst nach der Einverleibung größerer Mengen der Base keine blutdrucksteigernde Substanz.

Bei kontinuierlicher Einspritzung geeigneter Mengen Adrenalin läßt sich der Blutdruck längere Zeit hoch erhalten.

Die Ursache der Blutdrucksteigerung ist vor allem in einer hochgradigen Verengung der kleinsten Arterien des ganzen Capillargebietes zu suchen. Dabei handelt es sich um eine direkte Wirkung auf die Wandungen dieser Gefäße. Wird das Adrenalin auf eine Schleimhaut oder eine andere gefäßreiche Körperstelle gebracht, so erblässen diese Teile vollständig infolge der durch die Zusammenziehung der Gefäße hervorgebrachten Blutleere und Blutungen hören auf. Eine Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven im Centralnervensystem scheint an dem Zustandekommen der Gefäßverengung nicht beteiligt zu sein. Dagegen trägt zu der Steigerung des Blutdrucks auch eine Veränderung der Herztätigkeit bei, wie sich namentlich aus den Versuchen nach dem Verfahren von Bock¹⁾ ergibt. Auch bei dieser Anordnung, bei welcher eine Beteiligung der Gefäßweite ausgeschlossen ist, erfolgt unter Pulsbeschleunigung eine Steigerung des Blutdrucks (Gottlieb²⁾). Die hier beobachtete Zunahme der Pulsfrequenz bleibt in den Versuchen mit erhaltenem normalem Gefäßsystem in der Regel aus, weil der sehr hohe Blutdruck als Gegenwirkung eine Pulsverlangsamung hervorzubringen sucht.

Die bei den Versuchen mit Adrenalin beobachteten Veränderungen der Atmung bestehen im wesentlichen darin, daß auf der Höhe der Blutdrucksteigerung Atemstillstände eintreten, die von Perioden beschleunigter und verstärkter Atembewegungen gefolgt werden. Diese Veränderungen sind wohl als Folgen der Blutdrucksteigerung anzusehen.

Auch eine Steigerung der Sekretion der Speicheldrüsen (Langley, 1901) und der Hautdrüsen des Frosches, nicht aber, wie es scheint, der Schweißdrüsen, ruft das Adrenalin hervor. Atropin unterdrückt diese Sekretionen nicht, so

1) a. a. O. oben S. 31.

2) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**, 286. 1899.

daß es sich, wie beim Physostigmin, um eine Wirkung auf das Drüsenparenchym handelt.

Nach allen bisher festgestellten Tatsachen scheint das Adrenalin einen direkten Einfluß auf nervöse Gebilde nicht auszuüben, sondern das Wesen seiner Wirkung darin zu bestehen, daß es die Muskelzellen des Herzens und der kleinen Arterien, sowie die nicht differenzierte Wandung der Capillaren zur Contraction bringt. Es ist wahrscheinlich, daß die Capillarwandung aus der gleichen contractilen Substanz besteht, wie die Muskelsubstanz des Herzens und der Arterien, nur steht sie nicht unter dem Einfluß von Nerven wie jene.

Bei der Digitalingruppe wird gezeigt werden, daß die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels sich gegen die Stoffe jener Gruppe ganz verschieden verhalten, indem durch die Wirkung auf die ersteren der systolische, auf die letzteren der diastolische Zustand des Herzens verstärkt wird. Die Wirkung des Adrenalins betrifft wahrscheinlich die inneren Schichten im Sinne der Verstärkung der systolischen Zusammenziehung. Vielleicht kann es sogar zum systolischen Herzstillstand kommen. Dafür spricht die Beobachtung von Gerhardt¹⁾, daß am Hunde, während der Blutdruck noch hoch war, plötzlich Herzstillstand eintrat. Ein solcher Herzstillstand ist wohl auch, zum Teil wenigstens, als Todesursache bei der Vergiftung mit größeren Gaben von Adrenalin anzusehen. Doch könnten dabei auch eine verminderte Blutzufuhr zum Herzen durch Verengerung der Lungengefäße oder eine Contraction der feinsten Zweige der Coronararterie in Betracht kommen.

Die tödlichen Gaben betragen bei der Einspritzung in das Blut pro kg Körpergewicht für Kaninchen und Hunde 0,1 bis 0,2 mg (Lesage²⁾), für letztere bei subcutaner Anwendung etwa 6 mg (Amberg³⁾).

Das Adrenalin verursacht an Hunden bei subcutaner Einspritzung das Auftreten von Zucker im Harn, das durch fortgesetzte Einspritzungen längere Zeit unterhalten werden kann. Bei Kaninchen tritt die Zuckerausscheidung nicht regelmäßig ein.

Sehr bemerkenswert und eigenartig sind die Veränderungen, welche nach längere Zeit fortgesetzter Adrenalin-

1) Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **44**. 161. 1900.

2) Lesage, Archiv. internat. de Pharmacodyn. **13**. 245. 1904.

3) Amberg, Archiv. internat. de Pharmacodyn. **11**. 57. 1902.

einverleibung bei Kaninchen an der Aorta auftreten und welche zuerst Josué (1903) beobachtet und W. Erb¹⁾ jün. genauer untersucht hat.

Erb spritzte Kaninchen wochen- und monatelang täglich oder alle 2—3 Tage Adrenalin in Gaben von 0,1—1,0 mg, im ganzen 1,0—18,0 mg, in das Blut ein und fand darnach hauptsächlich in dem Brustteil der Aorta der getöteten oder zugrunde gegangenen Tiere stellenweise Erweiterungen und Ausbuchtungen der Aortenwand und näpfchenförmige Verkalkungsherde. Von letzteren schienen die aneurysmatischen Erweiterungen ausgegangen zu sein. Die Ausdehnung und Schwere dieser Erkrankungen hängt von der Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins ab. In anderen Gefäßgebieten fanden sich nur in den Nierenarterien einige Male Verkalkungsherde.

Als Ursache dieser Veränderungen sieht Erb eine herdwweise Schädigung und nekrotische Zerstörung der Muskelzellen der Media an, an deren Stelle sehr bald eine Ablagerung von Kalk erfolgt. Durch diese Vorgänge verliert die Media ihre Widerstandsfähigkeit und erfährt jene stellenweise Ausbuchtung. Doch findet auch eine Verdickung derselben durch Wucherungsvorgänge ihrer Organelemente statt.

Erb nimmt als Ursache dieser Arterienerkrankung eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand an. In der Tat erscheint es im hohen Grade wahrscheinlich, daß die Schädigung und schließliche nekrotische Zerstörung der Muskelzellen der Aorta auf der gleichen Wirkung des Adrenalins beruht, wie die Contraction der Muskelzellen der kleineren Arterien, der Capillaren und des Herzens. Diese letztere Wirkung dauert nach der Einspritzung des Giftes in das Blut höchstens wenige Minuten und kann daher auch bei längere Zeit fortgesetzter, ein-, zwei- oder dreitäglicher Einspritzung keine schädlichen Folgen haben. In dem Falle aber, daß diese krampfartige Contraction der Muskelzellen nicht rasch verschwindet, sondern längere Zeit mit oder ohne Unterbrechungen andauert, wäre es leicht erklärlich, daß die Ernährung dieser Gebilde leidet und daß sie schließlich nekrotisch zugrunde gehen. Ob die Muskelzellen der Aorta in der Tat das Gift länger zurückzuhalten vermögen und andauernder seiner Wirkung unterliegen, als die Muskelzellen der kleineren Gefäße, wird sich vielleicht auf experimentellem Wege entscheiden lassen²⁾.

1) Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 53. 173. 1905.

2) Über zahlreiche andere Stoffe, organische und unorganische Säuren, Alkali- und Metallsalze, Alkaloide, Organbestandteile, welche bei der Einspritzung in das Blut krankhafte Veränderungen an den Gefäßen

Schon 0,2—0,3 mg Adrenalin vermögen an Menschen Herzklopfen, Beklemmungen, Atemnot hervorzurufen (Müller, 1904). Diese große Giftigkeit sowie die Befürchtung, daß es auch an Menschen bei wiederholtem Gebrauch Arterienerkrankungen hervorbringen könnte, beschränken seine therapeutische Bedeutung auf die locale Anwendung an Stellen, an denen blutlos operiert werden soll. Häufig wird es in Verbindung mit Cocaïn und Cocaïnsurrogaten gebraucht, um als Folge der Gefäßcontraction die Resorption des Cocaïns einzuschränken oder zu verzögern und die Operationen blutlos ausführen zu können. Dabei kommt auch die locale Herabsetzung der Nerven-erregbarkeit infolge der Blutleere in Betracht, namentlich zur Unterstützung der schwach wirkenden Ersatzmittel des Cocaïns. Gleichzeitig wird die Dauer der Cocaïnanästhesie verlängert. Nach Läwen¹⁾ schwächen aber diese Mittel und das Cocaïn die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins ab.

Loewi und H. Meyer²⁾ untersuchten verschiedene, **local anästhesierende Basen**, die Stolz (1904) bei seinen Versuchen, das Adrenalin künstlich darzustellen, erhalten hatte. Es sind: das Aminoacetobrenzcatechin: $(\text{OH})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ und das Methyl- und Äthylaminoacetobrenzcatechin, in welchen am N ein H durch Methyl oder Äthyl substituiert ist.

Diese Basen wirken ganz wie das Adrenalin, nur vielmals schwächer. Doch brachte die Einspritzung von 1 mg der Methyl- oder Äthylbase in das Blut von Kaninchen eine vorübergehende Blutdrucksteigerung um mehr als die Hälfte ihrer normalen Höhe hervor. Die Ursache derselben besteht ebenfalls in der Contraction der peripheren Gefäße, was dadurch erwiesen wird, daß die Gefäße des Darms und der Nieren auch nach der Durchtrennung der zugehörigen Nerven oder des Halsmarks blutleer werden.

Die entsprechenden Alkoholbasen, in welchen CO durch $\text{CH} \cdot \text{OH}$ ersetzt ist, wirken stärker als die genannten Ketonbasen, doch konnten sie nicht in reinem, kristallisiertem Zustande dargestellt werden. Der dem Methylaminoacetobrenzcatechin entsprechende Alkohol, das Methylaminoäthanolbrenzcatechin,

verursachen, vergl. die Literatur bei Bennecke, Studien über Gefäß-erkrankungen durch Gifte. Rostocker Habilitationsschrift. Berlin 1908.

1) Läwen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **51**. 415. 1904.

2) Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **53**. 213. 1905.

$(\text{OH})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{-CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NHCH}_3$, ist mit dem Adrenalin identisch, aber optisch inaktiv und wirkt nach Cushny¹⁾ nur halb so stark wie das linksdrehende Adrenalin aus den Nebennieren.

14. Gruppe des Cocaïns.

Das in den Cocablättern enthaltene Alkaloid Cocaïn hat durch seine eigenartige anästhesierende, d. h. lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven in neuer Zeit eine große therapeutische Bedeutung erlangt. Zu dieser Gruppe gehören noch verschiedene aus dem Cocaïn durch Auswechslung einzelner Atomgruppen dargestellte Alkaloïde. Die als Ersatzmittel des Cocaïns in letzter Zeit empfohlenen Verbindungen, von denen weiter unten die Rede sein wird, wirken zwar mehr oder weniger stark anästhesierend auf die Endigungen der sensiblen Nerven, unterscheiden sich aber ihren übrigen Wirkungen nach zum Teil sehr wesentlich von dem Cocaïn und schließen sich meist den Stoffen der aromatischen Reihe an.

Die Cocablätter stammen von Erythroxylon Coca, einem in den westlichen Teilen von Südamerika, hauptsächlich in Peru und Bolivien, einheimischen und dort cultivierten, den alten Peruanern heiligen Strauch. Sie werden in den meisten Gegenden Südamerikas, wohin sie auf Handelswegen gelangen, in besonderer Zubereitung oder ohne jeden Zusatz von den Eingeborenen wie in anderen Ländern der Tabak gekaut oder vielmehr im Munde ausgelaugt. Fast alle Arten unangenehmer Sensationen — Ermüdung, Schwächegefühl, Hunger, Durst, Hitze, psychische Verstimmung — sollen durch dieses Genußmittel unterdrückt und infolgedessen Anstrengungen und Strapazen selbst bei ungenügender Nahrung und mangelnder Ruhe besser ertragen werden.

Auf Grund solcher, seit dem 16. Jahrhundert sich wiederholender Angaben über die wohltätigen Wirkungen der Cocablätter hat man sich unablässig bemüht, letztere in demselben Sinne wie in ihrem Vaterlande auch in Europa zu verwenden; jedoch stets vergeblich. Auch Versuche mit dem

1) Cushny, The action of optical isomeres. III. Adrenalin. Sep.-Abdr. aus The Journal of Physiology. vol. 37. S. 130. 1908.

1860 dargestellten Cocaïn ergaben anfangs kein besseres Resultat. Der Grund dieser Mißerfolge lag hauptsächlich darin, daß man das Mittel unter Bedingungen prüfte, unter denen eine deutliche Wirkung jener Art überhaupt nicht eintreten konnte. Man hatte zu wenig berücksichtigt, daß die oben angegebenen Sensationen, z. B. Gefühl von Hunger und Ermüdung, in ausgesprochenen Graden vorhanden sein müssen, um beseitigt zu werden. Man nahm, von ungenauen Berichten irre geleitet, fälschlich an, daß die Coca nicht nur das Hungergefühl unterdrückt, sondern auch die Verdauungskraft des Magens steigert, nicht nur das Gefühl der Ermüdung und Schwäche beseitigt, sondern auch die Muskelkraft erhöht. So kam man zu negativen oder unklaren und einander widersprechenden Resultaten.

Die locale Anästhesierung beim Kauen von Cocablättern mit Alkalien hat zuerst Demarle¹⁾ beobachtet. Moréno y Maíz²⁾ stellte diese Wirkung auch durch Versuche mit Cocaïn an Tieren fest und wirft die Frage auf, ob das Mittel als locales Anästheticum verwendbar wäre. Die Resultate solcher wissenschaftlichen Untersuchungen blieben jedoch seitens der Praktiker so lange unbeachtet, bis die Praxis sie von neuem entdeckt hatte.

Die Wirkungen des Cocaïns nach seiner Resorption betreffen nachweisbar nur das **Centralnervensystem** und bestehen ihrem Wesen nach in einem Durcheinander von anfänglichen Erregungs- und darauf folgenden oder von vornherein auftretenden Lähmungszuständen der verschiedenen Funktionsgebiete des Mittelgehirns und der Medulla oblongata, wodurch zugleich mit Krämpfen allgemeine Lähmung und Collaps auftreten und der Tod durch den letzteren und durch direkte Respirationslähmung herbeigeführt wird. Eine Abstumpfung der Empfindlichkeit der peripheren Nerven läßt sich bei dieser Applicationsweise nicht nachweisen.

Die bisher an Tieren ausgeführten Versuche sind nur mit einiger Vorsicht zu verwerten, da es nicht immer beachtet ist, ob das zur Ausführung derselben verwendete Cocaïn frei von Ekgonin und Methylekgonin war.

1) Demarle, Essai sur la Coca du Pérou. Thèse. Paris 1862. p. 38.

2) Moréno y Maíz, Rech. chim. et physiol. sur l'érythroxyton coca du Pérou et la cocaïne. Thèse. Paris 1868. Das Literaturverzeichnis enthält 96 Artikel.

An Kaninchen, Katzen und Hunden verursacht das Cocaïn anfangs große Unruhe, Aufregung und starken Bewegungstrieb, dann folgt Beruhigung und nach kleineren Gaben bald Erholung; nach größeren, subcutan etwa nach 15—20 mg pro kg Körpergewicht an Hunden, 50—60 mg an Kaninchen, gesellen sich zu den genannten Erscheinungen Schwäche, Lähmungszustände, Krämpfe und Bewußtlosigkeit; doch kommt es noch zur Erholung. Noch größere Mengen, etwa 0,1 g an Kaninchen (v. Anrep¹⁾), verursachen den Tod unter Coma, Krämpfen und Atemlähmung. Bevor letztere eintritt, ist die Respiration erst einfach beschleunigt, dann dyspnoisch.

Von Krämpfen unterbrochene Lähmungszustände sind auch an Fröschen die wesentlichen Erscheinungen der Cocaïn-wirkung.

An den Circulationsorganen fällt besonders bei Hunden eine lebhaft Beschleunigung der Pulsfrequenz auf, die anscheinend von einer Lähmung der peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern abhängt, ähnlich derjenigen, die an diesen Vorrichtungen schließlich durch Pilocarpin und Nicotin hervorgerufen wird. Der Pulsbeschleunigung entspricht eine Steigerung des Blutdrucks wie nach Vagusdurchschneidung. Vielleicht ist dabei auch eine Verengung der Gefäße im Spiele.

An Menschen hat man nach subcutaner Injection und nach Bepinselungen von Schleimhäuten mit Cocaïn, von denen weiter unten die Rede sein wird, nicht selten selbst nach kleineren Gaben **Vergiftungserscheinungen** beobachtet. Zuweilen mögen Ohnmachten, psychische Störungen und andere nervöse Zufälle, die an Kranken bei Operationen oder an Personen während der Morphinentwöhnung nach der Anwendung des Cocaïns vorgekommen sind, als Wirkungen des letzteren gedeutet sein. Auf solche Zufälle lassen sich wohl auch, wenigstens teilweise, die Angaben zurückführen, daß zuweilen bei subcutaner Injection schon Gaben von 10—40 mg schwere Vergiftung hervorgerufen hätten, während die tödliche Gabe bei dieser Applicationsweise auf 0,2—0,3 g angegeben wird, und sogar Mengen von 1,0 g mitunter vertragen wurden. Deshalb ist es nicht leicht, mit Sicherheit die Symptome zu bezeichnen,

1) v. Anrep, Pflügers Arch. **21**. 38. 1880.

die ausschließlich von der Vergiftung abhängen. In den leichteren Graden der letzteren hat man mannigfache Erscheinungen beobachtet, und zwar: Benommenheit, rauschähnliche Zustände, Schwindel und Kopfweh, ferner Blässe des Gesichts, Kältegefühl an Rumpf und Extremitäten, Pupillenerweiterung, zuweilen Vortreibung des Augapfels, Gefühl von Trockenheit und Zusammenschnürung im Halse, Schluckkrämpfe, nicht regelmäßige Pulsbeschleunigung, endlich Übelkeit, Brechneigung, kolikartige Schmerzen im Leibe, große Schwäche, Atembeschwerden, krampfartige Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten und angeblich Vermehrung oder Verminderung der Harnsekretion. Die schwereren Fälle verlaufen bei Menschen unter ganz ähnlichen Erscheinungen wie bei Tieren. Es treten Bewußtlosigkeit, Dyspnoe, gesteigerte Reflextätigkeit und Krämpfe auf.

Braun¹⁾ zählt 24 Todesfälle nach localer Anwendung von Cocain auf; die meisten traten nach der Behandlung großer resorbierender Flächen mit concentrirten Cocaïnlösungen ein.

Von diesen acut auftretenden Fällen sind die chronischen Vergiftungen zu unterscheiden, die dem chronischen Morphismus entsprechen und bei gewohnheitsmäßigem Cocaïnegebrauch entstehen.

In den Berichten der Reisenden über die Coca finden sich auch Angaben über eine eigentümliche Krankheit, die sich allmählich bei den Cocakauern (Coqueros) infolge von Unmäßigkeit im Gebrauch dieses Genußmittels ausbildet. Unter den Symptomen werden insbesondere Verdauungsstörungen, Heißhunger mit Appetitlosigkeit abwechselnd, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Apathie, Schwäche, Abmagerung, erst icterische, dann anämische Färbung der Haut genannt. Nach einigen Jahren stellen sich Ödeme, Ascites, Marasmus ein, und es erfolgt der Tod.

Nach der Einführung des Cocains in die Praxis häuften sich von Tag zu Tag die Fälle, in denen dieses Mittel zur Entwöhnung von der Morphinsucht angewandt wurde. Diese Anwendung sowie der Mißbrauch aus anderen Veranlassungen haben zu einer Cocaïnsucht geführt. Soweit sich die Folgen derselben von denen der Morphinsucht trennen lassen, gleichen sie denen, die, wie eben angegeben, in ähnlicher Veranlassung bei den Coqueros auftreten, und sind besonders durch psy-

1) Braun, Die Localanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. 2. Aufl. Leipzig 1907.

chische Störungen und hochgradigen Marasmus gekennzeichnet.

Seine praktische Bedeutung verdankt das Cocaïn der bereits erwähnten **anästhesierenden oder lähmenden Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven**. Bringt man eine Lösung des Alkaloids mit Schleimhäuten oder anderen Körperstellen in Berührung, welche wäßrige Flüssigkeiten zu resorbieren vermögen, so werden diese Teile mehr oder weniger unempfindlich gegen alle Reize und Eingriffe, welche Schmerz oder Reflexvorgänge hervorrufen. Ebenso werden an solchen Stellen der Temperatur- und Tastsinn abgestumpft, und bei der Berührung des Mittels mit der Nasen- und Mundschleimhaut die Geruchs- und Geschmacksempfindungen vermindert.

In der medicinischen Praxis findet daher das Cocaïn als *locales Anæstheticum* die ausgedehnteste Anwendung. Bestehende Schmerzen und andere unangenehme Empfindungen werden durch dasselbe unterdrückt, wenn ihr Sitz ein oberflächlicher ist. Unter der gleichen Voraussetzung lassen sich chirurgische, ophthalmiatische und andere Operationen schmerzlos ausführen. Am wirksamsten und erfolgreichsten erweist sich das Mittel an solchen Körperteilen, die wegen ihres Reichtums an oberflächlich gelegenen Nervenendigungen nicht nur sehr empfindlich sind, sondern außerdem auch lebhaft Reflexvorgänge vermitteln, welche bei Operationen zuweilen lästiger als der Schmerz sind. Dies ist namentlich am Auge und an der Schleimhaut des Rachens der Fall.

Um die gewünschten Teile unempfindlich zu machen, wendet man Lösungen des salzsauren Salzes von verschiedener Concentration in Form von Bepinselungen, Einspritzungen, Einträufelungen und Auflegen von Compressen an, je nach der Beschaffenheit der Localität. Am Rachen, Kehlkopf, an der Nase und den Geschlechts- und Harnorganen sind Lösungen von 5—10—20% am zweckmäßigsten. Am Auge dienen zum Einträufeln solche von 2—10%. Doch müssen die schwächeren mehrmals eingeträufelt werden, wenn die Unempfindlichkeit vollständig sein soll. Die Wirkung, die in wenigen Minuten eintritt, dauert an den Schleimhäuten nicht länger als 10—15 Minuten.

Eine Erregung der Nervenendigungen scheint der Lähmung nicht voranzugehen. Wenn man zuweilen bei Einträufelungen von

Cocaïnlösungen in das Auge vorübergehend Brennen beobachtet hat, so ist das vermutlich von der Beschaffenheit der Lösungen, z. B. von einem Gehalt derselben an überschüssiger Salzsäure u. dergl. abhängig gewesen.

Die Schleimhäute sind während der Cocaïnanästhesie blutleer und blaß. Auch wird eine Verminderung der Sekretion derselben und eine Abnahme vorhandener Schwellungen angegeben. Man führt diese Erscheinungen auf Gefäßcontractionen zurück. Eine Verengerung der Arterien des Augenhintergrundes haben nur einzelne Beobachter gesehen. Als weitere Folgen der Cocaïnapplication hat man am Auge Erweiterung der Lidspalte, Mattwerden der Cornea und Conjunctiva und eine Temperaturherabsetzung bis zu $1,5^{\circ}$, die mit Kältegefühl verbunden war (Weber, 1884), beobachtet.

Sowohl bei der Einträufelung des Cocaïns in das Auge als auch bei allgemeinen Vergiftungen tritt ganz constant eine Pupillenerweiterung ein, die 15–20 Minuten nach der localen Application beginnt und mehrere Stunden andauert. Die Erweiterung ist nicht maximal, die Pupille reagiert auf Licht, wird durch Physostigmin und Pilocarpin verengert (Weber) und durch Atropin an Tieren erweitert (v. Anrep). Die Accommodation zeigt ein entsprechendes Verhalten, indem der Nahepunkt hinausgerückt wird, ohne daß eine völlige Lähmung vorhanden ist. Bei den zahlreichen Versuchen, diese Pupillenerweiterung und Accommodationsstörung zu erklären, hat man neben einer Reihe anderer Momente auch die in solchen Fällen so beliebte Sympathicusreizung herangezogen, die man auch für den selbst an Fröschen (Moréno y Maiz) neben jenen Erscheinungen beobachteten Exophthalmus verantwortlich machen will. Es handelt sich dabei aber offenbar nur um die Folgen des Fortfalls reflectorischer Erregungen.

An der äußeren Haut bleiben selbst concentrirte Cocaïnlösungen ohne jede Wirkung, weil die intacte Epidermis eine Resorption des Cocaïns so wenig wie jeder anderen Substanz aus wäßrigen Lösungen zuläßt.

Man wendet das Alkaloid in Form subcutaner Injectionen auch an, um tiefer liegende Teile unempfindlich zu machen, wie es bei Eröffnung von Abscessen, Incisionen in Panaritien, bei Enucleationen des Bulbus und bei Tenotomien sowie bei Neuralgien erforderlich ist. Dies gelingt zuweilen

soweit, daß jene Operationen fast schmerzlos ausgeführt werden können; denn auch in der Tiefe finden sich sensible Nervenendigungen, die das Cocaïn unempfindlich macht. Da ihre Zahl eine weit größere ist, als die der Nervenfasern, so wird der Schmerz bei einem Schnitt in derartig anästhesierte Teile weit geringer sein als zuvor. Doch ist das nicht immer der Fall. Öfters sind solche Operationen namentlich in der Tiefe des Auges nach der Anwendung des Cocaïns nicht weniger schmerzhaft als ohne dieselbe.

Es darf als sicher angenommen werden, daß das Cocaïn auch auf die Nervenstämme anästhesierend wirkt, vorausgesetzt, daß es in das Innere der Nervenröhren bis zur Markfaser eindringt. Das geschieht aber nur dann, wenn die bloßgelegten Nervenfasern direkt mit concentrirteren Lösungen bestrichen (Torsellini, 1885, u. a.) oder mit dem Cocaïn in Substanz bestreut werden (Kochs, 1886). Santesson¹⁾ applicierte das Cocaïn in Lösungen von 1—5 % auf den Frochischiadicus und fand, daß sowohl die Leitfähigkeit der sensiblen als auch der motorischen Nerven unterbrochen wird. An Kaninchen wird die sensible Leitung viel schneller und leichter unterbrochen als die motorische. Doch ist die Wirkung im allgemeinen eine geringe. Bei Anwendung einer Lösung von 5 % am Frochmuskelnervenpräparat ist nach den Untersuchungen von Låwen²⁾ die Wirkung nur gering. Innerhalb einer Stunde war die Erregbarkeit nur um $\frac{1}{3}$ herabgesetzt. Auch bloßgelegte Teile des Centralnervensystems wurden beim Bepinseln mit Cocaïnlösungen unempfindlich.

In demselben Sinne wie äußerlich gebraucht man das Cocaïn auch innerlich, um die Magenschleimhaut zu anästhesieren, in der Absicht, dadurch entweder unangenehme Empfindungen, wie sie insbesondere bei Dyspepsien und Magenkatarrhen vorkommen, zu unterdrücken oder wenigstens zu mildern, oder den Einfluß von Brechreizen, z. B. in der Schwangerschaft und bei der Seekrankheit, abzustumpfen.

Von dieser Wirkung auf die Magenschleimhaut hängt zum Teil auch die **Bedeutung des Cocaïns als Genußmittel** ab, indem das Gefühl von Hunger und Durst, soweit es von dem Zustand des Magens abhängt, wie andere Sensationen unter-

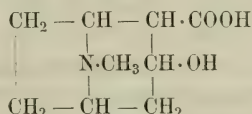
1) Santesson, Vergleichende Studien über die Localwirkung von Cocaïn und Stovaïn auf periphere Nervenstämme. Abdr. Aus Festschrift für Olav Hammarsten. Upsala 1906. Literatur.

2) Låwen, Untersuchungen üb. die örtl. Wirkung von Cocaïn, Alypin und Stovaïn auf motor. Nervenstämme. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 56, 138, 1906.

drückt wird. Doch kommen bei der Beurteilung dieser Bedeutung in noch höherem Maße die Wirkungen nach der Resorption in Betracht. Dieses Alkaloid erzeugt vom Blute aus selbst bei Vergiftungen keine nachweisbare Lähmung der sensiblen Nerven; dennoch darf man voraussetzen, daß eine Wirkung in diesem Sinne nicht ganz fehlt. Wenn sie ihrer Stärke nach auch nicht genügt, um eine deutliche Unempfindlichkeit der sämtlichen Nervenendigungen des Körpers herbeizuführen, so kann sie dennoch ausreichend sein, um eine abnorm gesteigerte Reizbarkeit jener Gebilde aufzuheben oder den Einfluß außergewöhnlicher Reize zu mäßigen und damit eine ganze Reihe von unangenehmen Sensationen zu beseitigen, wie sie namentlich körperliche und geistige Anstrengungen zu begleiten pflegen. In ähnlicher Weise wirken kleine Gaben von Morphin schmerzstillend, obgleich sie eine allgemeine Anästhesie nicht hervorbringen.

Es ist nach dieser Sachlage leicht verständlich, daß die wohltätigen Wirkungen des Cocaïns bei seinem Gebrauch als Genußmittel nicht unter allen Umständen regelmäßig und im allgemeinen erst nach größeren Gaben eintreten, und daß bei der Anwendung der letzteren sich leicht Vergiftungen unter den oben geschilderten Collapserscheinungen einstellen. Wenn man schließlich auch noch die chronische Vergiftung berücksichtigt, so gelangt man hinsichtlich der Beurteilung des Cocaïns als Genußmittel zu dem Gesamtergebnat, daß sein Gebrauch in vielen Fällen wohltätig und nützlich, in anderen unsicher und gefährlich, auf die Dauer aber immer schädlich ist.

Das Ekgonin oder die Tropincarbonsäure hat die folgende Constitution:



Das Benzoylekgonin entsteht aus dem Ekgonin durch Eintritt von Benzoyl an Stelle des H am Hydroxyl. Es wirkt nicht local anästhesierend, verursacht in größeren Gaben (1,6 g an einer Katze subcutan) Durchfälle, Krämpfe, Lähmung und Tod (Stockman¹⁾). Das Cocaïn ist der Methylester des Benzoylekgonins. Der Aethylester, das Cocäthylin, welches auch in den Cocablättern vorzukommen scheint, wirkt local anästhesierend wie das Cocaïn, ruft aber keine Pupillenerweiterung

1) Stockman, Journ. of Anat. and Physiol. **21**. 46. 1886

hervor (F. A. Falek, 1886). Ebenso verhalten sich die Homologen, welche Propyl oder andere Alkyle enthalten.

In dem Cocaïn ist ein Methyl auch am N-Atom gebunden. Durch Oxydation läßt es sich entfernen und man erhält die demethylierten Cocaïne oder Norcocaïne. Das Norbenzoyl ekgonin (Benzoylhomoeckgonin) ist wie das Benzoyl ekgonin in bezug auf die locale Anästhesierung unwirksam. Seine Ester dagegen, die Norcocaïne, von denen Poulsson¹⁾ das Norcocamethylin, -äthylin und -propylin unter dem Namen Homomethin-, Homoäthin- und Homopropinecocaïn untersucht hat, wirken in jeder Beziehung im wesentlichen wie das Cocaïn.

Es kann in dem Cocaïn auch das Benzoyl durch andere aromatische Säureradiale ersetzt werden. Von solchen Cocaïnen hat man in dem in Amerika hergestellten Rohcocaïn, das zur weiteren Verarbeitung nach Europa kam, l-Cinnamylcocaïn und zwei Truxillcocaïne (α - u. β -Truxillin) gefunden, welche bei der Spaltung Zimmtsäure und α - und β -Truxillsäure liefern. Andere dieser Cocaïne hat man künstlich dargestellt. Bei diesem Ersatz der Benzoësäure durch eine andere aromatische Säure scheint die local anästhesierende Wirkung mehr oder weniger vollständig verloren zu gehen.

Das gewöhnliche oder l-Cocaïn ist optisch links drehend. Durch Erhitzen mit Alkalien geht es in die rechtsdrehende Modifikation, das **Rechts- oder d-Cocaïn**, über (Einhorn, 1889), welches sich in bezug auf seine locale und allgemeine Wirkung von dem Linkscocaïn nur dadurch unterscheidet, daß die locale Anästhesie an Schleimhäuten unter den gleichen Bedingungen rascher eintritt, aber auch rascher verschwindet, als nach Application des letztgenannten Alkaloids (Poulsson¹⁾). Auch von dem Ekgonin, den Norcocaïnen und den Cocaïnen, welche Äthyl (Cocäthylin), Propyl, Butyl und Amyl an Stelle des Methyls enthalten, gibt es je eine links- und eine rechtsdrehende Verbindung, die sich durch ihre Wirkungen anscheinend nicht oder nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Wie das Cocaïn wirken auf die sensiblen Nerven das Alkaloid **Tropacocaïn** und **eine Reihe synthetisch dargestellter Verbindungen**. Die Beurteilung der Stärke ihrer anästhesierenden Wirkung sowie ihres Verhaltens an den Applicationsstellen ist mit großen Unsicherheiten verbunden, weil diese Wirkungen von verschiedenen Factoren abhängen: von der Concentration der applicierten Lösungen, von der Anwendungsweise, von der Empfindlichkeit der Applicationsstellen und von der Schwierigkeit, den Grad der Abstumpfung der

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 301. 1890.

Empfindlichkeit zu bemessen und ihre völlige Unterdrückung sicher festzustellen.

Braun und Heintz¹⁾ haben nach dem sogenannten Schleischen Quaddelverfahren vergleichende Untersuchungen über die anästhesierenden Wirkungen des Cocaïns, Tropacocaïns und der künstlich dargestellten sogenannten Cocaïnsurrogate ausgeführt. Dieses Verfahren besteht darin, daß eine Lösung der zu prüfenden Substanz von bestimmter Concentration und einem Kochsalzgehalt von 0,8—0,9% in das straffe Gewebe der Cutis — nicht in das lockere Unterhautzellgewebe — eingespritzt wird, wonach eine Quaddel in Form einer runden, blassen Erhebung über das Niveau der Hautoberfläche entsteht, die bei Anwendung einer reinen Kochsalzlösung von 0,8—0,9% schmerzlos ist und keine Veränderung der normalen Empfindlichkeit erleidet. Die Beurteilung der Stärke der Wirkung der betreffenden Substanz geschieht nach der Concentration der Lösung, bei welcher gerade noch eine merkliche Verminderung der Sensibilität an der Quaddel eintritt. Doch ist bei diesem Verfahren zu berücksichtigen, daß die Stärke der Wirkung nicht proportional der Concentration der Lösung wächst und daß die einzelnen Stoffe sich inbezug auf dieses Verhältniß verschieden zu verhalten scheinen. Auch die Angaben über die Resultate der praktischen Anwendung dieser Mittel geben darüber keinen sicheren Aufschluß. Nur von systematisch ausgeführten vergleichenden Untersuchungen an den Augen von Kaninchen und von anderen Tierarten über das Verhalten des Lidreflexes und des Reizzustandes des Auges unter dem Einfluß von Lösungen dieser Stoffe verschiedener Concentration sind in dieser Beziehung für praktische Zwecke brauchbare Resultate zu erwarten.

Nach dem Quaddelverfahren fanden Braun und Heintz, daß das Schmerzgefühl aufgehoben wird, wenn die Kochsalzlösung 0,005%, also 1:20000, Cocaïn enthält.

Das Tropacocaïn hat Giesel (1892) aus javanischen Coca-blättern dargestellt. Es soll nach den Untersuchungen von Chadbourne²⁾ stärker anästhesierend wirken als das Cocaïn, macht aber nicht wie dieses an der Applicationsstelle Blutleere, sondern Hyperämie und auch Reizungserscheinungen, besonders am Auge, an dessen Pupille es keine besonderen Veränderungen hervorzubringen scheint.

Beim Quaddelversuch wirkte das Tropacocaïn erst in einer Lösung von 0,010% mit 0,9% Kochsalz merklich anästhesierend, während concentrirtere Lösungen sofort Unempfindlichkeit erzeugten, die aber nur halbsolange dauerte als die nach Cocaïn.

1) Braun, a. a. O. oben S. 151.

2) Chadbourne, Therap. Monatsh. 1892. 471.

Es soll weniger giftig als das Cocaïn sein. An Kaninchen riefen erst 80 mg pro kg Körpergewicht in 5 procentiger Lösung starke Vergiftungserscheinungen hervor. Die Symptome seiner Wirkung auf das Centralnervensystem bestehen in Unruhe, Benommenheit, heftigen klonischen und tonischen Krämpfen, Temperatursteigerung vor Eintritt der Krämpfe und Respirationslähmung.

Dieses Tropicocaïn ist die Benzoylverbindung des mit dem Tropin stereoisomeren Pseudotropins ($C_8H_{15}NO$), das aus dem Tropin durch Umlagerung entsteht und nicht mit dem früher Pseudotropin genannten Scopolin ($C_8H_{13}NO_2$) verwechselt werden darf.

Bei dem Bestreben, das Cocaïn durch künstlich dargestellte Verbindungen zu ersetzen, hat sich ergeben, daß vorzugsweise solche Stoffe cocaïnartig auf die sensiblen Nerven wirken, welche Benzoësäure oder substituierte Benzoësäuren in Esterform im Molecül enthalten. Beim Beta-Caïn, Stovain und Alynin ist es die Benzoësäure, beim Novocaïn, Anästhesin und Subcutin Aminobenzoësäure und beim Orthoform und Nirvanin Aminooxybenzoësäure, die mit meist recht complicierten Alkylgruppen solche Ester bilden.

Von diesen Cocaïnsurrogaten sind besonders das Beta-Caïn, Novocaïn und Stovain beachtenswert.

Das salzsaure **Beta-Caïn** gibt 3—4 procentige wäßrige Lösungen, die auch in der Hitze beständig sind, und wirkt local etwas schwächer und langsamer als das Cocaïn. Doch erfolgt nach Lösungen von 0,005% eine merkliche Sensibilitätsverminderung an der Quaddel. An der Applicationsstelle erzeugt es im Gegensatz zum Cocaïn nicht Anämie, sondern Hyperämie. Die tödliche Gabe an Kaninchen ist 3—4 mal größer als die des Cocaïns.

Das salzsaure **Novocaïn**, $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot O(C_2H_5) \cdot N(C_2H_5)_2, HCl$, ist in Wasser sehr leicht löslich und die Lösungen lassen sich auch ohne Trübung mit Natriumcarbonat alkalisch machen. Es wirkt gut, aber schwächer anästhesierend wie das Cocaïn und die Wirkung ist etwas flüchtiger als nach letzterem. Die Erregbarkeit eines mit 5 procentiger Novocaïnlösung unerregbar gemachten Nervenstammes kehrt nach dem Auswaschen des Mittels schnell zurück (Läwen¹⁾). An den Applicationsstellen

1) Läwen, a. a. O. oben S. 154.

verursacht es nicht Hyperämie, Reizung oder Gewebsschädigung. Erst Lösungen von 10% bewirken wie concen- triertere Salz- lösungen Hyperämie und einen geringen Reizzustand (Biber- feld). Die tödliche Gabe an Kaninchen beträgt 0,35—0,40 g, an Hunden 0,25 g pro kg Körpergewicht. An Menschen hat man nach Gaben von 0,4—0,5 g schädliche Wirkungen nicht beobachtet.

Das salzsaure **Stovain** ist in Wasser leicht löslich. Es wirkt schwächer anästhesierend als das Cocaïn und die Dauer der Wirkung ist kürzer. Dagegen wird die Erregbarkeit der sensiblen Fasern der Nervenstämmе ebenso leicht, die der motorischen noch leichter als durch Cocaïn unterdrückt (San- tesson¹⁾), durch Auswaschen mit einer indifferenten Lösung aber nicht wiederhergestellt, wie es nach Novocaïn und Alypin möglich ist (Läwen²⁾). An den Applicationsstellen verursacht das Stovain schon in Lösungen von 1% leicht Ätzung, in con- centrierteren sogar Gangrän. Als tödliche Gaben für Kaninchen werden 0,15—0,20 g, für Hunde 0,15 g pro kg Körpergewicht angegeben.

Dem Stovain schließt sich inbezug auf Giftigkeit und local anästhesierende und ätzende Wirkungen das Alypin an, dessen salzsaures Salz in Wasser leicht löslich ist.

Ein durch aromatische Gruppen substituirtes Guanidin ist das **Acocin**, welches stark anästhesierend wirkt. Die Wirkung hält nach Lösungen von 1—5% stundenlang, ja einen ganzen Tag lang an; doch tritt bei diesen Concentrationen leicht Ätzung und selbst Gangrän ein. Die tödliche Gabe bei Kaninchen subcutan beträgt 0,15—0,20 g pro kg Körpergewicht.

Das **Orthoform-Neu**, m-Amino-p-Oxybenzoësäuremethylester, ist in Wasser schwer löslich und daher an Schleimhäuten wenig wirksam. Es wird deshalb in Form von Pulvern und Emulsionen an schmerzhaften, wunden Stellen angewendet, zumal es auch schwach antiseptisch wirkt. Die Wirkung dauert nach Lösungen von 1% stunden- und selbst tagelang. Es treten dabei aber leicht locale Ätzungen in verschiedener Form auf.

Ähnlich wie das Orthoform verhalten sich das Anästhesin und das Subcutin. Die Wirksamkeit dieser drei Stoffe durch Resorption ist verhältnißmäßig gering.

1) Santesson, a. a. O. oben S. 154.

2) Läwen, a. a. O. oben S. 154.

Der Quaddelversuch mit dem in Wasser leicht löslichen **Nirvanin** ergab die untere Grenze der Wirksamkeit bei 0,05%, also bei einer 10fachen Concentration gegen die des Cocaïns. Die Injection ist schmerzhaft. Die Dauer der Wirkung entspricht bei der 10fachen Concentration ungefähr der des Cocaïns. Die tödliche Gabe bei Kaninchen ist 0,20—0,25 g, subcutan pro kg Körpergewicht.

Das **Holocaïn** ist ein Condensationsprodukt von Phenacetin und Phenitidin und bewirkt erst Nervenreizung in Form von mäßigem Brennen, worauf dann die Anästhesie folgt.

Auch das **Yohimbin**, das Alkaloid aus *Coryanthe Yohimbe*, verursacht erst leichtes Brennen und dann locale Unempfindlichkeit, die nach Lösungen von 0,5—1,0% am Auge ziemlich stark ist. Gleichzeitig tritt, wie nach Cocaïn, Pupillenerweiterung ein.

Die Yohimberinde wird in Westafrika von den Eingeborenen gegen Impotenz gebraucht, und das Yohimbin hat für diesen Zweck eine ausgedehntere Anwendung gefunden. Nach Krawkow (1901) ruft das Mittel durch Lähmung der vasomotorischen Centren eine Schwellung der Genitalien hervor. Franz Müller¹⁾ kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Resultat, daß das Yohimbin in kleineren Gaben — bei Hunden subcutan 40 mg, in das Blut 5 mg, beim Menschen in den Magen oder subcutan 0,2 mg pro kg Körpergewicht — eine Steigerung der reflectorischen Erregbarkeit des Sacralmarks hervorruft und infolgedessen die Erection leichter auslösbar macht. Jedenfalls kann es sich nur um eine direkt oder reflectorisch zustande kommende Erschlaffung der bei der Erection beteiligten Musculatur handeln. Indessen tritt dieser Effect nach der Anwendung des Mittels keineswegs regelmäßig ein, so daß Fürbringer meint, sie komme bloß durch Suggestion zustande.

Bemerkenswert ist, daß auch das Carbol in verdünnten Lösungen in erheblichem Grade local anästhesierend wirkt.

Neuerdings werden das Cocaïn und die Cocaïnsurrogate zur Hervorrufung der sogenannten Lumbalanästhesie angewendet, welche darin besteht, daß eine Hohlnadel in der

1) Müller, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. vol. XVII. 81. 1907.

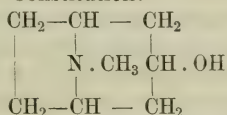
Mittellinie zwischen zwei Dornfortsätzen der Lendenwirbel in den Wirbelkanal eingestochen und das Mittel in den Subarachnoidalraum eingespritzt wird. Für diesen Zweck werden von den verschiedenen Präparaten folgende Gaben angewendet: vom Cocaïn 10—15 mg, vom Beta-Caïn und Novocaïn 40—50 mg und vom Tropicocaïn und Stovaïn 40—60 mg. Vor der Anwendung des Cocaïns hat man wegen seiner Wirkungen nach der Resorption einige Scheu. Das Stovaïn kann leicht Schädigung der Injectionsstelle zur Folge haben. Beachtenswert ist besonders das Novocaïn.

Cocaïnium hydrochloricum, salzsaures Cocaïn. Farblose, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Kristalle. Das freie, ebenfalls kristallisierbare Alkaloïd wird beim Erhitzen mit Wasser schon unter 100° durch Abspaltung von Methylalkohol zersetzt. Gaben innerlich oder subcutan 0,02—0,05!, täglich 0,15. Äußerlich vergl. oben S. 152.

15. Gruppe des Atropins.

Das zuerst in der Tollkirsche, *Atropa Belladonna*, gefundene Alkaloïd Atropin besteht aus einer esterartigen Verbindung des basischen Tropins mit der Tropasäure.

Das Tropin hat die Constitution:



Es steht daher in sehr naher Beziehung zum Ekgonin, welches die Carbonsäure des Tropins ist.

Das Tropin ist wenig wirksam. Tritt aber in ihm an Stelle des H im Hydroxyl ein Säureradical der aromatischen Reihe, wie es im Atropin der Fall ist, so erlangt es die eigenartigen Wirkungen des letzteren (Buchheim¹⁾). Solche Tropinverbindungen mit verschiedenen aromatischen Säuren sind nach einer bequemen Methode in größerer Zahl dargestellt und Tropeïne genannt worden (Ladenburg, 1879). Die Fettsäureester des Tropins gehören nicht hierher.

Das **Atropin**, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, ist optisch inactives Tropasäure-Tropin und findet sich in der Tollkirsche, *Atropa Belladonna*, in der *Scopolia japonica*, als Daturin im Stechapfel und wohl auch im Bilsenkraut. Nach

1) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **5**. 463. 1876.

Untersuchungen von E. Schmidt (1904) dagegen soll in allen Teilen von *Belladonna* nur Hyoseyamin enthalten sein.

Das **Hyoseyamin** ist linksdrehendes Tropasäure-Tropin, also l-Atropin. Durch Schmelzen oder durch Alkalien bei gewöhnlicher Temperatur geht es in das Atropin über. Es kommt im Bilsenkraut, *Hyoscyamus niger*, in einer kristallisierbaren und amorphen Modification vor und ist auch in der Tollkirsche und im Stechapfel enthalten (Ladenburg).

Das **Belladonin**, von Buchheim als Belladoninsäure-Tropin aufgefaßt, ist ebenfalls ein Bestandteil der Tollkirsche. Das aus dem Atropin durch Wasserabspaltung entstehende Apotropin (Pesci), welches Hesse (1892) auch in der *Atropa Belladonna* fand und Atropamin nannte, ist nach neueren Untersuchungen Atropasäure-Tropin.

Ein weiteres Isomeres des Atropins ist das noch wenig untersuchte **Mandragorin**, das aus der Wurzel von *Atropa Mandragora* — dem Schlaf- und Zaubermittel der Alten, dem Alraun der Deutschen — erhalten wurde (Ahrens, 1889) und darin neben Hyoseyamin und Hyoscin (Scopolamin) vorkommt (Hesse, 1901).

Von den künstlich aus dem Tropin mit verschiedenen aromatischen Säuren dargestellten, im Pflanzenreich nicht vorkommenden Tropeinen ist zunächst das Benzoësäure- oder Benzoyltropin zu nennen, weil sich an dasselbe die Entdeckung knüpft, daß die Verbindung mit einer aromatischen Säure das Tropin wirksam macht (Buchheim, 1876).

Das **Homotropin**, welches bisher das einzige künstlich dargestellte Tropein ist, das praktische Anwendung findet, wird aus Phenylglykolsäure (Mandelsäure) und Tropin erhalten (Ladenburg).

In dem **Scopolamin** oder linksdrehendem Hyoscin, $C_{17}C_{21}NO_4$, welches zuerst in der *Scopolia atropoides* gefunden wurde, aber auch in der *Atropa Belladonna*, im *Hyoscyamus niger*, der *Datura arborea*, *D. Metel* und der *Duboisia myoporoides* als „Duboisin“ vorkommt, ist nicht Tropin, sondern eine andere Base, das Scopolin (Oscin), $C_8H_{13}NO_2$, mit der Tropasäure verbunden.

Das Atroscin, welches von Hesse im käuflichen Scopolaminhydrobromid gefunden wurde, ist i-Scopolamin oder i-Hyoscin, das künstlich aus dem gewöhnlichen l-Scopolamin dargestellt werden kann.

Das Hyoscin von Ladenburg ist Scopolamin, sein Pseudotropin dementsprechend Scopolin. Über die jetzt Pseudotropin genannte Base vergl. oben (S. 158) beim Cocain.

Marshall¹⁾ untersuchte drei von Jowett und Hann (1906) dargestellte Tropeine, das Methylparaconyl-, Terebyl-, Phtalid-carbonyl-Tropein, in welchen die Säuren als Lactone enthalten sind, und fand, daß diese Tropeine ihre Atropinwirkungen verlieren, wenn durch die Einwirkung einer molecularen Menge von Ätzkali der Lactonring gesprengt wird und dafür die entsprechende Carbonsäure entsteht. Die

1) C. R. Marshall, The pharmacological Action of certain Lactones and the corresponding Hydroxy-acids. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 389.

Wirksamkeit von Tropeinen, die keine Lactongruppe enthalten, wird durch moleculare Alkalimengen nicht verändert.

Der Charakter der Wirkung ist bei allen Tropeinen sowie auch beim Scopolamin der gleiche. Die Abweichungen sind im wesentlichen nur quantitativer Natur, auch in dem Sinne, daß bei manchen Tropeinen, wenn sie überhaupt schwach wirksam sind, eine oder die andere Wirkung fehlen kann.

Die typische Atropinwirkung betrifft die verschiedensten Gebiete des centralen Nervensystems und ein Reihe peripherer Organe. An diesen wird von vornherein eine Lähmung gewisser Nervelemente, an jenen zunächst eine Erregung und dann erst die Lähmung hervorgebracht.

Zu den peripheren Organgebieten, auf welche das Atropin lähmend wirkt, gehören die Adaptations- und Accommodationsapparate des Auges, die Hemmungsvorrichtungen des Herzens, alle eigentlichen Drüsen, die motorischen Nervelemente in den Organen mit glatten Muskelfasern, namentlich im Darm. Das Muscarin erregt genau dieselben Teile, die das Atropin lähmt.

Am **Auge** wird durch die Einträufelung der verdünntesten Atropinlösungen eine Erweiterung der Pupille hervorgerufen und die Möglichkeit des Accommodierens für die Nähe völlig aufgehoben.

Die Pupillenerweiterung ist am stärksten bei Menschen, Hunden und Katzen, schwächer und vergänglicher bei Kaninchen. Bei Fröschen tritt sie erst nach großen Gaben ein; bei Vögeln fehlt sie ganz (Kieser, 1804; Wharton, Jones, 1857, u. a.). Doch wird die Iris Muskulatur, die bei diesen Tieren aus quergestreiften Fasern besteht, durch Lösungen von 2—5 % Atropin gelähmt (H. Meyer¹⁾).

Diese Wirkung auf die Pupille ist eine locale und betrifft Organelemente der Iris; denn die Erweiterung bleibt auf das vergiftete Auge beschränkt und tritt bei vorsichtiger seitlicher Auftragung des Atropins an der entsprechenden Seite zuerst auf (Fleming, 1863), was nicht geschehen könnte, wenn das Centralnervensystem bei dem Vorgange beteiligt wäre. An Fröschen läßt sie sich sogar am ausgeschnittenen Auge erzeugen (de Ruiter).

Die Ursache der Pupillenerweiterung besteht in einer Lähmung der letzten Endigungen oder Endapparate des Oculomotorius im Ringmuskel der Iris.

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **32**, 103, 1893.

Für diese Auffassung sprechen die folgenden Tatsachen. Während am normalen Auge bei elektrischer Reizung des Oculomotorius infolge der Contraction des Sphincter Iridis Pupillenverengung eintritt, bleibt die letztere am atropinisierten Auge sowohl bei Reizung des genannten Nerven in der Schädelhöhle (Bernstein und Dogiel¹⁾), als auch der Ciliarnerven (Völekens und Hensen²⁾) vollständig aus. Dagegen bringt die direkte Reizung des Sphincter mit Hilfe von 4 Elektroden, von denen je 2 einander diametral gegenüberstehend auf den, dem inneren Irisrande entsprechenden Teil der Cornea aufgesetzt werden, wenigstens in einzelnen Fällen auch am vergifteten Auge noch Verengung hervor (Bernstein und Dogiel), so daß also der Sphinctermuskel noch erregbar ist, wenn der Einfluß vom Oculomotorius her bereits aufgehört hat. Es wird daher der letztere durch das Atropin gelähmt. Doch scheint der Sphinctermuskel bei starker Atropinisierung wie andere Muskeln ebenfalls eine Lähmung zu erfahren. Auf solche Fälle ist wohl das öftere Ausbleiben der Verengung bei der direkten Irisreizung zurückzuführen.

An dem unter dem Einfluß einer maximalen Atropinwirkung stehenden Auge läßt sich durch Vermittlung des Oculomotorius überhaupt keine Pupillenverengung zuwege bringen, also weder durch den Lichtreiz noch durch das später in dieser Beziehung zu erwähnende Muscarin. Dagegen erzeugt das Physostigmin, welches nicht wie das Muscarin auf die Endapparate des Oculomotorius, sondern direkt auf die Irismuskeln erregend wirkt, auch am atropinisierten Auge eine Zusammenziehung der letzteren und, durch Überwiegen des stärkeren Sphincter über den schwächeren Dilatorapparat, eine Verengung der Pupille. In den Fällen, in denen auch die Trigeminausreizung die Pupille enger macht, wie bei Kaninchen, wird dieser Nerveneinfluß durch das Atropin nicht aufgehoben (Grünhagen³⁾).

Der Sympathicus spielt bei der Atropinwirkung am Auge keine Rolle. Eine durch Erregung dieses Nerven bedingte oder auch nur begünstigte Pupillenerweiterung ist von vornherein unwahrscheinlich, weil das Alkaloid an anderen peripheren Organen keinerlei erregende Wirkungen auf Nervelemente erkennen läßt. Allerdings bringt Sympathicusdurchschneidung wie am normalen so auch am atropinisierten Auge einen gewissen Grad von Pupillenverengung hervor. Doch läßt sich daraus nur schließen, daß der vom Centralnervensystem ausgehende normale Tonus dieses Nerven für den Dilator der Pupille durch das Gift nicht vernichtet wird.

1) Bernstein, Ztschr. f. rat. Med. **29**. 35. 1866.

2) Völekens u. Hensen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. 721.

3) Grünhagen, Pflügers Arch. **10**. 172. 1875.

Daß auch die Accomodationslähmung von einer Wirkung des Atropins auf die Endvorrichtung des Oculomotorius abhängt, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Das einzige Mittel, um während dieser Wirkung einen gewissen Grad von Accomodation für die Nähe herbeizuführen, ist vermöge seiner Muskelwirkung das Physostigmin.

Von den obengenannten Alkaloïden ruft das Atropin die geschilderten Veränderungen am Auge verhältnißmäßig langsam hervor. Sie halten aber längere Zeit, selbst mehrere Tage hindurch an. Beim Homatropin treten sie rasch ein, vergehen aber auch schnell. Dieses Verhalten muß von Verschiedenheiten der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der beiden Substanzen abhängig gemacht werden. Das Hyoscyamin und Scopolamin (Hyoscin) des Handels scheinen in dieser Beziehung in der Mitte zwischen jenen beiden zu stehen.

Das Atropinisieren des Auges bei der Behandlung von Krankheiten dieses Organs hat den Zweck, entweder die Pupille zu erweitern und die tiefer liegenden Teile der ophthalmoskopischen Untersuchung zugänglicher zu machen, oder die Iris aus dem Bereich der Linse zu bringen. Man setzt ferner voraus, daß dabei infolge der Verdrängung des Blutes aus den Gefäßen der Iris Entzündungszustände dieses Organs gebessert werden.

Früher nahm man auch an, daß unter dem Einfluß des Atropins eine Herabsetzung des intraocularen Druckes eintritt, und daß dadurch eine krankhafte Spannung und Härte des Bulbus vermindert und entzündliche Vorgänge im Innern des letzteren heilsam beeinflusst werden. Neuere, mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln an chloroformierten Tieren ausgeführte manometrische Messungen am Auge haben indessen ergeben, daß das Atropin, in der gewöhnlich zur Herbeiführung von Mydriasis gebrauchten Gabe in den Conjunctivalsack gebracht, eine Erhöhung des intraocularen Druckes hervorbringt (Graser und Höltzke¹⁾). Diese Drucksteigerung soll aber nicht direkt von dem Atropin, sondern von der Pupillenerweiterung abhängen, welche unter allen Umständen am vergifteten und normalen Auge den Kammerdruck erhöht, während jede Pupillenverengung ihn erniedrigt (Höltzke²⁾).

Hierbei ist aber zu beachten, daß in der Chloral- und demnach wohl auch in der Chloroformnarkose der intraoculare Druck herabgesetzt ist, und daß gleichzeitig die durch Atropin verursachte Pupillenerweiterung verschwindet und erst nach dem Erwachen der Tiere wiederkehrt (Ulrich³⁾).

1) Graser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 329. 1883.

2) Höltzke, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1885. 350.

3) Ulrich, Arch. f. Ophth. **33**. 41. 1887.

Am **Herzen** lähmt das Atropin nach kleineren Gaben nur jene nervösen Vorrichtungen, die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes und an Fröschen auch des Herzvenensinus einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbeiführen. Es gelingt dann nicht, weder durch Nervenreizungen noch durch das Muscarin, auch nur die geringste Andeutung einer Hemmungswirkung zu erzielen. Dabei verhält sich das Herz im übrigen wie ein normales. Nach den Untersuchungen von Harnack und Hafemann¹⁾ werden die Hemmungsvorrichtungen sicher gelähmt, wenn das Froschherz von einer Blutflüssigkeit durchströmt wird, welche auf 50 ccm $\frac{1}{50}$ mg Atropin enthält. Mengen von 2—5 mg wirken noch nicht deutlich auf den Herzmuskel. Nur zuweilen macht sich eine geringe Abschwächung der Herztätigkeit bemerkbar. Erst 10—20 mg auf 50 ccm Flüssigkeit führen allmählich nach vorausgehender schwacher Erregung zur Lähmung des Herzens, die nach noch größeren Gaben rasch eintritt. Für die anfängliche Erregung spricht unter anderem die Tatsache, daß das Atropin an einem Herzen, sei es auch nur schwache Pulsation hervorruft, welches vorher durch muskellähmende Gaben von Kupfer eben zum Stillstand gebracht war.

Befinden sich die nervösen Hemmungsvorrichtungen beständig unter dem Einfluß einer vom Centralnervensystem in der Bahn des Vagus fortgeleiteten Erregung, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen in hohem Grade bei Menschen und Hunden, in geringerem bei Katzen der Fall ist, so steigt die Pulsfrequenz bei der Atropinvergiftung infolge des Fortfalls dieses continuirlichen Vagustonus, und der Blutdruck geht in die Höhe. Bei Menschen und beim Hunde können die Pulszahlen den doppelten Betrag der normalen übersteigen. Am Kaninchen macht sich diese Erscheinung nur in geringem Grade und an Fröschen in der Regel gar nicht bemerkbar.

Von den Tropeinen wirkt das Belladonin am schwächsten auf die Hemmungsvorrichtungen, die übrigen verhalten sich ziemlich gleich. Am leichtesten tritt diese Vaguslähmung bei Fröschen, am schwersten bei Kaninchen, ziemlich leicht beim Menschen ein. Das Tropin hebt den Muscarinstillstand erst nach größeren Gaben und auch nur unvollständig auf (Buchheim¹⁾), anscheinend in der Art wie Campher, Anilinsulfat, Guanidin und manche andere, weiter unten bei der Gruppe des Muscarins

1) Harnack u. Hafemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 145. 1883.

2) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 468. 1876.

genannten Stoffe. Ähnlich verhalten sich das Acetyl-, Succinyl- und Lactyltropin (Gottlieb¹).

Die Sekretion aller eigentlichen Drüsen wird durch das Atropin unterdrückt. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisierten Tieren keine Speichelabsonderung hervor (Keuchel²), während die Drüsengefäße dabei nach wie vor erweitert werden (Heidenhain³). Die Schweiß- und die Schleimsekretion hören auf, die durch Muscarin vermehrte Absonderung des Pankreas wird unterdrückt (Prevost⁴), die der Galle vermindert (Prevost). Reizung des Ischiadicus ruft an jungen Katzen keine Schweißbildung an der Pfote mehr hervor (Luchsinger⁵). Man hat sogar die Milchsekretion nach äußerlicher Anwendung von Belladonnaextract ausbleiben sehen (Goolden⁶). Nach Atropin wurde an einer Ziege die Menge der Milch vermindert, die Concentration dagegen vermehrt (Hammerbacher⁷), so daß das Mittel also hauptsächlich die Ausscheidung des Wassers durch die Milchdrüse beschränkt. An allen diesen Drüsen werden die durch das Muscarin oder Pilocarpin verursachten Hypersekretionen durch das Atropin prompt unterdrückt, und nach vorheriger Einverleibung kleiner Mengen des letzteren bleiben die beiden genannten Alkaloide ohne jeden Einfluß auf die sekretorische Drüsenthätigkeit. Nach neueren Untersuchungen vermindert das Atropin auch die gewöhnliche und die durch Einspritzung einer Kochsalz-Harnstofflösung vermehrte Harnsekretion (Thompson⁸).

Auch die durch Theobromin verstärkte Diurese wird durch das Atropin eingeschränkt. Wie bei der durch Coffeinsulfosäure an Kaninchen, besonders bei Ernährung mit zuckerhaltigen Rüben, gesteigerten Diurese auch Zucker im Harn auftritt (Jacobj⁹), so kann ein solcher Diabetes auch durch Einspritzung von Kochsalz-Harnstofflösungen in das Blut hervor-

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37**. 218. 1896.

2) Keuchel, Das Atropin u. d. Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868.

3) Heidenhain, Pflügers Arch. **5**. 309. 1872; **9**. 335. 1874.

4) Prevost, Gaz. méd. de Paris. 1874. 426.

5) Luchsinger, Pflügers Arch. **15**. 482. 1877.

6) Goolden, The Lancet 1856. Vol. II p. 176.

7) Hammerbacher, Pflügers Arch. **33**. 228. 1884.

8) Thompson, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 117.

9) Jacobj, a. a. O. oben S. 103.

gerufen werden. Mit der Verminderung der Harnsekretion nach der Injection von Atropin verschwindet auch der Zucker mehr oder weniger vollständig aus dem Harn (Walti¹⁾).

Den bisher geschilderten Wirkungen entsprechen bei Vergiftungen an Menschen sehr auffällige Erscheinungen. Die Pupille ist erweitert, gegen Licht unempfindlich, das Auge dunkel, glänzend, der Puls frequent, voll und hart. Die Verminderung und Unterdrückung der Sekretionen verursacht Schlingbeschwerden oder Unvermögen zu schlucken, Trockenheit des Mundes, Rachens und der Haut. In einem Vergiftungsfalle war die brennend heiße Haut hier und da mit Schweiß bedeckt (Guerson, 1833). Später auftretender Schweiß hat die gleiche Ursache wie in der Agonie.

An den **Organen mit glatten Muskelfasern** ist der Einfluß des Atropins auf die Peristaltik des Darms besonders zu beachten. Diese Bewegung wird insbesondere an Katzen durch die kleinsten Mengen des Alkaloids vollständig sistiert, wenn sie bloß von den motorischen Ganglien in der Darmwand ihre Impulse empfängt. Sind die Darmbewegungen von vornherein durch eine direkte Erregung der Muskeln verursacht, so bleibt der Einfluß des Atropins mehr oder weniger vollständig aus. Auf die Darmmuskulatur dagegen wirkt das Atropin in kleinen Gaben erregend. An Katzen und Kaninchen beobachtet man nach Gaben bis zu 1 mg oft heftige, längere Zeit anhaltende Peristaltik. Zuweilen ist die letztere nur mäßig, fehlt aber selten ganz.¹⁾ Nach etwas größeren Gaben bleibt die Muskulatur wenigstens erregbar und contrahiert sich auf direkte Reizung, ohne daß es indeß zu einer Peristaltik kommt. Nach sehr großen Mengen erfährt auch die Muskeleerregbarkeit eine merkliche Abschwächung.

Das Muscarin, Pilocarpin und Nicotin sind am atropinisierten Darm ohne Wirkung. Wenn man an hungernden Kaninchen, deren leerer Darm keinerlei Bewegungen zeigt, die Nebennieren exstirpiert, in welchen die Hemmungsnerven für den Darm verlaufen, und dann den Vagus peripher reizt, so treten, unabhängig von der hemmenden Vaguswirkung auf das Herz, meist lebhaft peristaltische Darmbewegungen ein. Auch diese bleiben vollständig aus, wenn der Darm unter Atropin-

1) Walti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 411. 1895.

2) Vergl. Hagen, Über d. Wirk. des Atropins auf d. Darmkanal. Diss. Straßburg 1890.

wirkung steht (Jacobj¹⁾). Das Physostigmin, welches direkt die Muskulatur erregt, ruft dagegen noch lebhaftere Peristaltik oder sogar heftige tonische Contractionen hervor.

Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, daß das Atropin gewisse in der Darmwand gelegene Nervelemente, und zwar wahrscheinlich Ganglienzellen, von welchen die regulären Darmbewegungen abhängig sind, unerregbar macht. Die Wirkungen des Alkaloids auf die Darmmuskulatur spielen bei der Vergiftung des Gesamtthieres nur eine untergeordnete Rolle.

An den übrigen Organen mit glatten Muskelfasern, am Magen, an der Milz, der Harnblase und dem Uterus tritt die Wirkung des Atropins nur dann deutlich hervor, wenn sich diese Organe im Zustande einer krampfhaften Contraction befinden, wie es namentlich bei der Muscarin- und Pilocarpinvergiftung geschieht. Das Atropin führt vollständige Erschlaffung herbei. Physostigmin erzeugt dann wie am Darm wieder krampfhafte Contractionen.

Andere periphere Gebiete werden von dem Atropin nicht direkt beeinflußt. Eine Erregung der Endigungen der sensiblen Nerven beim Einreiben in die Haut, ähnlich wie nach Veratrin und Aconitin, wird von einzelnen Beobachtern behauptet (Bouchardat und Stuart Cooper, 1848), von anderen geleugnet (Fleming, 1863). An Katzen sieht man unmittelbar nach der Einträufelung von Atropinlösungen in das Auge einen starken Speichelfluß auftreten, der vielleicht durch eine solche sensible Reizung auf reflectorischem Wege bedingt ist.

Alle diese **Atropinwirkungen** an peripheren Organen ließen sich zweckmäßig in der **Therapie** verwerten, wenn es möglich wäre, sie ähnlich wie am Auge mit Sicherheit an dem gewünschten Organ isoliert hervorzurufen und in beliebiger Stärke längere Zeit hindurch zu unterhalten. In der Regel aber treten die Wirkungen mehr oder weniger gleichzeitig an allen Organen ein oder an solchen sogar am frühesten, an denen man sie am wenigsten wünscht. Zu den Wirkungen der letzteren Art gehört namentlich die Pulsbeschleunigung, die nicht nur lästig ist, sondern unter Umständen sogar gefährlich sein kann. Unter den zahllosen möglichen Tropeinen werden sich bei eingehender Untersuchung voraussichtlich auch solche finden, die an Menschen ausschließlich oder doch vorwiegend nur die eine oder die andere dieser Wirkungen hervorbringen.

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **29**. 204. 1891.

Bei geschickter Handhabung lassen sich aber auch mit dem Atropin und dem Belladonnaextract heilsame Erfolge erzielen. In manchen Fällen werden Speichelfluß und profuse Schweiß unterdrückt, in anderen bleibt das Mittel ohne Einfluß auf diese Krankheitserscheinungen, wahrscheinlich weil hier Erkrankungen des Drüsengewebes, auf welches sich die Atropinwirkung nicht erstreckt, die Ursache der Hypersekretion sind.

Die Inhalation verstäubter Atropinlösungen kann dazu beitragen, eine vermehrte acute Schleimsekretion der Bronchien zu vermindern und dadurch Husten zu mäßigen. Vielleicht werden dabei auch krampfhaft Zustände an diesen Organen beseitigt.

Man hat ferner die Beobachtung gemacht, daß hartnäckige Stuhlverstopfungen, die keinem Abführmittel weichen wollten, nach dem Einnehmen von Belladonnaextract zuweilen rasch und sicher gehoben werden. Es sind vermutlich solche Fälle, in denen, wie bei der Bleikolik, die Retention der Fäcalk Massen durch krampfhaft Einschnürungen einzelner Darmteile verursacht wird. Mäßige Mengen von Atropin vermögen den Krampf zu heben, ohne die Bewegungen des Darms, welche zur Fortschaffung der Fäces erforderlich sind, unmöglich zu machen, zumal das Alkaloïd, wie oben angegeben, die Darmmuskulatur zunächst ein wenig erregt.

Auch die Anwendung des Atropins bei eingeklemmten Hernien beruht auf der Beseitigung der krankhaften Erregung der motorischen Darmnerven unter Erhaltung der direkten Bewegungen der Darmmuskulatur. Bei Lähmungszuständen des Darms dagegen, welche zu einfachen Stuhlverstopfungen oder zum Ileus führen, sowie in den späteren Stadien von eingeklemmten Hernien kann die Anwendung des Atropins geradezu schädlich sein.

Die Bedeutung der Anwendung des Belladonnaextracts bei Stuhlverstopfung statt des reinen Atropins ist in derselben Weise zu beurteilen, wie die des Krähenaugenextracts (S. 125) und Opiums (S. 133).

Am schwierigsten dürfte eine zweckmäßige Applicationsweise des Atropins gefunden werden, um durch eine rein locale Wirkung auf den Uterus krampfhaft Contractionen desselben mit einiger Sicherheit zu beseitigen. Es wird als ge-

eignetes Mittel zur Ruhigstellung des Uterus empfohlen ¹⁾). Doch ist die Wirkung auf dieses Organ noch nicht genügend klar-gestellt.

Endlich kann daran gedacht werden, einen übermäßigen Tonus der herzhemmenden Vagusfasern zu vermindern, namentlich wenn im Verlauf von Gehirnkrankheiten als Folge des Gehirndrucks eine gefährliche Verlangsamung der Pulsfrequenz auftritt. Vorläufig sind wir nicht im Stande, ein für diesen Zweck geeignetes Tropein zu bezeichnen.

Auch auf die peripheren Endigungen der Lungenfasern des Vagus wirkt das Atropin lähmend. Nach der Vergiftung von Kaninchen mit 2 mg Atropin bleibt Vagusreizung ohne jeden Einfluß auf das Respirationsvolum (Dreser²⁾), während sie am unvergifteten Tier unabhängig von der Herzwirkung durch Verengerung der feineren Bronchien eine bedeutende Abnahme des Volums der einzelnen Atemzüge verursacht.

Das unter dem Namen Eumydrin neuerdings angewendete Methyلاتropinnitrat soll Schweiß unterdrücken, ohne Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung und Herzklopfen hervorzurufen.

Die Wirkungen der Tropeine auf das centrale Nervensystem, wie sie an Menschen bei Vergiftungen mit Belladonna, Datura, Hyoscyamus und käuflichem Atropin am vollständigsten zur Beobachtung kommen, beziehen sich auf Gemenge von Atropin und Hyoscyamin, in welchen bald das eine und bald das andere dieser Alkaloide überwiegend gewesen sein mag.

An Fröschen tritt allgemeine Lähmung und infolgedessen Aufhören der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen ein, hierauf folgen nach Atropin (Fraser, 1869), Belladonnin (Harnack, 1877), Benzoyltropin (Buchheim, 1876) und nach Duboisin (Scopolamin (?)) (S. Ringer und Murrel) lebhaftes Convulsionen, während sie nach amorphem und kristallisiertem Hyoscyamin (Hellmann, 1873; Buchheim, 1876; Harnack³⁾), nach Scopolamin (l-Hyoscin) (Wood, 1885; Kobert und Sohrt⁴⁾) und nach Tropin ausbleiben.

Die Gehirnerscheinungen bei solchen „Atropinvergiftungen“ an Menschen bestehen hauptsächlich in Exaltations-

1) Vergl. Drenkhahn, Therap. Monatsh. 1905. 57.

2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **26**. 255. 1889.

3) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **8**. 168. 1877.

4) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **22**. 411. 1887.

zuständen der psychischen Funktionen. Schwindel, Unruhe und automatische, weitstanzähnliche Bewegungen, beständiges lautes, unzusammenhängendes, sinnloses Reden, Delirien, Tobsucht, Raserei (*phantasmata et mania*, Dioscorides), Lachlust, seltener Weinen sind in den einzelnen Fällen mehr oder weniger vollständig ausgebildet.

Das Vergiftungsbild setzt sich aus diesen Gehirnerscheinungen und den Folgen der oben geschilderten Wirkungen auf die peripheren Organe zusammen: Trockenheit, Rötung und erhöhte Temperatur der Haut, öfters scharlachartige Exantheme im Gesicht und an Brust und Unterleib, Trockenheit im Halse, Schlingbeschwerden, hochgradige Pupillenerweiterung, Pulsbeschleunigung, bis 200 Schläge beobachtet bei einem Mädchen von 12 Jahren, ferner schnelle tiefe Atmung, Muskelzuckungen, Wadenkrämpfe. Die hochgradige Erregung der motorischen und psychischen Gebiete führt zu großer Unruhe, zu Hin- und Herwerfen im Bette und zu Versuchen aus dem Bett zu springen; es stellen sich Hallucinationen und Delirien und, wie oben bereits angegeben, psychische Aufregung bis zur Tobsucht ein, mit Schreien und Umsichschlagen. Dazu gesellen sich Sehstörungen, die nicht bloß auf die Pupillenerweiterung und Accommodationslähmung zurückzuführen sind. Dann folgt allmählich das paralytische Stadium: mit Schlaftrunkenheit, Sopor, Coma und leichteren oder heftigeren Convulsionen.

Die erwähnte, häufig beobachtete scharlachartige Rötung der Haut, namentlich des Oberkörpers, die ähnliche Färbung und die Turgescenz des Gesichts hängen vermutlich von einer Erweiterung der Hautgefäße ab, in welche außerdem reichlich Blut getrieben wird, weil infolge der Zunahme der Pulsfrequenz der Blutdruck eine erhebliche Steigerung erfährt.

Dosierung des Atropins bei innerlicher Anwendung an Menschen, nach v. Schroff (1852), Michea (1861), Meuriot 1868)

$\frac{1}{2}$ –1 mg. Trockenheit im Munde, häufig von Durst begleitet.

2 mg. Pupille erweitert, zur Unbeweglichkeit neigend. Pulsbeschleunigung, der in manchen Fällen ein Sinken vorausgeht (Lichtenfels und Fröhlich, 1851; Schroff).

3–5 mg. Kopfschmerz, Trockenheit des Mundes und Rachens, Schlingbeschwerden, Alteration der Stimme bis zur Aphonie (Michea). Trockenheit der Haut, Mattigkeit, taumelnder Gang, Aufregung, Unruhe, hastige Bewegungen (Schroff).

7 mg. Beträchtliche Erweiterung der Pupille, Gesichtsstörungen (Michea).

8 mg. Rauschähnlicher Zustand; unsichere Haltung, schwankender Gang. Bei noch größeren Gaben erschwertes Harnlassen; Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut (Michea).

10 mg. Apathie, Störung des Bewußtseins bis zur Aufhebung desselben; Hallucinationen, Delirien (Michea).

Das gewöhnliche käufliche **Hyoscyamin** aus früherer Zeit wirkt auf das Gehirn etwas anders als das Atropin. An Menschen sollen nach der Anwendung der amorphen Modification die furibunden Delirien in der Regel nicht vorhanden sein und nach kleineren Gaben sogar der Hang zu Ruhe und Schlaf vorherrschen (v. Schroff, 1856). Auch nach der subcutanen Injection von 5–10 mg kristallinischen Hyoscyamins tritt bei Menschen neben der Pulsbeschleunigung Müdigkeit und Schlaf ein (Gnauck und Kronecker¹⁾.

Cushny²⁾ führte vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des Atropins und des links- und rechtsdrehenden Hyoscyamins aus. Das l-Hyoscyamin war von Prescott und Schlotterbeck aus *Scopolia carniolica*, das r-Hyoscyamin von Gadamer aus Tropin und r-Tropasäure dargestellt.

An weißen Mäusen bewirken Atropin und das natürliche l-Hyoscyamin oder l-Atropin in gleicher Weise und Stärke Convulsionen und Lähmung. Die tödlichen Gaben betragen 1,5–1,8 mg für 1 g Maus. An Fröschen verursachen die drei Alkaloide in Gaben von 10–20 mg für 20 g Frosch nach Art des Curarins eine Erschöpfbarkeit und einen Lähmungszustand der motorischen Nervenendigungen und eine gesteigerte Reflexerregbarkeit, die besonders stark nach Atropin hervortritt und bei der Erholung von der Vergiftung bis zu einem kurzen Tetanusanfall sich steigern kann. Von den beiden Hyoscyaminen wirkt das rechtsdrehende stärker reflexsteigernd als das linksdrehende.

Auf das Auge, die nervösen Hemmungsrichtungen im Herzen und die Drüsennerven wirkt das l-Hyoscyamin doppelt so stark als das Atropin und 12–14 mal so stark als das r-Hyoscyamin.

Cushny meint, daß das Atropin in wäßriger Lösung in l- und r-Hyoscyamin gespalten werde und daß deshalb in bezug auf die genannten peripheren Organe 1 Molec. l-Hyoscyamin ebenso wirksam ist, wie 2 Molec. Atropin, während das r-Hyoscyamin als unwirksam anzusehen sei.

Noch stärker schlafmachend als das Hyoscyamin wirkt nach zahlreichen Beobachtungen an Gesunden und an Geisteskranken

1) Gnauck und Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 466, 1881.

2) Cushny, Journ. of Physiol. vol. 30. p. 176. 1903.

das **Scopolamin** (l-Hyoscin) (Gnauck, 1882; Claußen, 1883; Wood, 1885; Bruce, 1886; Kobert und Sohrt¹⁾ u. a.) und wird deshalb in Gaben von 0,5–1,0 mg als Beruhigungsmittel bei psychischen Erregungszuständen vielfach empfohlen. Doch verursacht es zuweilen schon in diesen kleinen Gaben außer Schwindel, Kopfschmerz und Taumeln, auch schwerere Gehirnstörungen nach Art des Atropins, in größeren Gaben namentlich convulsivische Zuckungen, Betäubung, Delirien, erschwerte Atmung und die von den entsprechenden Wirkungen auf die peripheren Organe abhängigen Vergiftungserscheinungen: Schlingbeschwerden, Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung, Herabsetzung der Speichel- und Schweißsekretion. Doch führen an Tieren selbst größere Gaben nicht den Tod herbei. An Fröschen kommen Herzstillstand und centrale Lähmung erst nach 20 mg zustande. Hunden konnten innerhalb 2 Stunden 1–1,5 g in das Blut eingespritzt werden, ohne daß der Tod eintrat.²⁾ Auch Menschen sollen Gaben von 5–20 mg ohne bedrohliche Erscheinungen vertragen haben.³⁾

Nach den Untersuchungen von Cushny⁴⁾ verhalten sich die drei Tropasäure-Scopoline oder Hyoscyne wie die optisch isomeren Hyoscyamine. Das Scopolamin oder l-Hyoscin wirkt auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen und die Speichelnerven zweimal so stark wie das Atroscin oder inactive Hyoscin, während das r-Hyoscin so gut wie unwirksam ist.

Dagegen besteht zwischen diesen drei Basen kein Unterschied hinsichtlich ihrer Wirkungen auf das Centralnervensystem von Säugetieren und auf die Endigungen der motorischen Nerven beim Frosch. Die Lähmung der letzteren ist selbst nach großen Gaben keine vollständige, wie es auch nach Atropin und Hyoscyamin der Fall ist. An Fröschen scheint das Centralnervensystem durch die Hyoscyne nicht afficiert zu werden.

Als allgemeine Indication für die **Anwendung der Atropinwirkungen auf das Centralnervensystem** ergibt sich die Bekämpfung von Lähmungszuständen des Gehirns. Doch ist bei der Lähmung der Respirations- und Gefäßnervencentren, also beim gewöhnlichen Collaps, kein Nutzen zu erwarten. Dagegen gelingt es, bei der Morphinvergiftung, gegen welche

1) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **22**, 396. 1887.

2) Vergl. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. **12**. 99. 1904; Therap. d. Gegenw. 1903. 202.

3) Vergl. Bumke, Münch. med. Wochenschr. 1902. 47.

4) Cushny, The action of optical isomeres II. Hyoscines. The Journ. of Physiol. vol. **32**, p. 501. 1905.

das Atropin in neuester Zeit am häufigsten empfohlen wird und bei welcher es an Hunden die Atmungsgröße deutlich zu steigern vermag (Vollmer¹⁾), sowie in Nerven- und Geisteskrankheiten eine oder die andere Lähmungserscheinung des Gehirns zu beseitigen oder wenigstens zu mäßigen. Der Erfolg hängt von der Beschaffenheit des concreten Falles ab und läßt sich daher nicht für die verschiedenen Krankheiten im allgemeinen voraussagen. Die bisher gewonnenen empirischen Resultate sind voller Widersprüche, weil der Anwendung in der Regel keine scharf umschriebene Indication zugrunde gelegen hat.

Im Organismus wird der größere Teil des Atropins zersetzt, nur etwa $\frac{1}{3}$ geht unverändert in den Harn über.²⁾ Auch das Gehirn- und Lebergewebe getöteter Tiere vermag zugesetztes Atropin zu zerstören.³⁾

1. **Atropinum sulfuricum**, Atropinsulfat. Farblose, in Wasser sehr leicht lösliche kristallinische Masse. Gaben innerlich 0,0005—0,001!, täglich bis 0,003!, subcutan 0,0002—0,0005, täglich bis 0,003, in Lösungen. Zum Einträufeln in das Auge dienen gewöhnlich Lösungen von 1—2%.

2. **Homatropinum hydrobromicum**, Homatropinhydrobromid. Weißes kristallinisches Pulver. Gaben 0,001!, täglich 0,003!

3. **Scopolaminum hydrobromicum**, früher Hyoscinum hydrobromicum genannt. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben 0,001!, täglich 0,003!

4. **Extractum Belladonnae**, Belladonnaextract; aus dem frischen, in Blüte stehenden Belladonnakraut mit Wasser und Alkohol hergestellt. Enthält 1,8 % Atropin (Kunz⁴⁾). Gaben 0,02—0,05!, täglich bis 0,15!, in Pillen oder schleimigen Mixturen.

5. **Folia Belladonnae**, Belladonnablätter, von *Atropa Belladonna*, Tollkirsche. Wirksame Bestandteile: die Alkaloide Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin und Belladonnin. Gaben 0,02—0,2!, täglich bis 0,6!

6. **Extractum Hyoscyami**, Bilsenkrautextract. Aus dem frischen, in Blüte stehenden Bilsenkraut mit Wasser und Weingeist hergestellt. Enthält 0,5 % Basen (hauptsächlich Hyoscyamin und Scopolamin). Gaben 0,02—0,1!, täglich bis 0,3!

7. **Oleum Hyoscyami**, Bilsenkrautolivenöl. Aus dem frischen Bilsenkraut (4) durch Ausziehen mit Alkohol (3) und Olivenöl (40) und Verdunsten des Alkohols hergestellt. Nur äußerlich; veraltet!

8. **Herba Hyoscyami**, Bilsenkraut. Die zur Blütezeit gesammelten und getrockneten Laubblätter von *Hyoscyamus niger*. Wirksame Be-

1) Vollmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 385. 1892.

2) Wiechowski, Üb. d. Schicksal des Cocaïns u. Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 155. 1901.

3) Cloetta, Üb. d. Verhalten des Atropins bei verschiedenen empfindlichen Tieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 119.

4) Kunz, Arch. der Pharmacie. **23**. 721. 1885.

standteile: kristallisierbares und amorphes Hyoscyamin und Scopolamin (Hyoscin). Gaben 0,05—0,4!, täglich bis 1,2!

9. Folia Stramonii, Stechapfelblätter, von Datura Stramonium. Wirksame Bestandteile: Atropin (Daturin) und Hyoscyamin. Gaben 0,02—0,2!, täglich bis 0,6!

16. Gruppe des Muscarins.

Das Muscarin, ein in dem Fliegenpilz, *Agaricus muscarius*, enthaltenes Alkaloïd, verursacht an denselben peripheren Organen, die durch das Atropin gelähmt werden (vergl. oben S. 163), eine hochgradige, von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Diese ist an den Hemmungsvorrichtungen des Froschherzens so stark, daß ein vollständiger diastolischer Stillstand des letzteren wie bei Vagusreizung eintritt, der noch anhaltender als bei dieser ist. Das Herz gelangt aber nur dann unter dem Einfluß des Muscarins in den Zustand völliger Ruhe, wenn die Herzmuskulatur frei von jeder direkten Erregung bleibt und die Pulsationen bloß von den motorischen Ganglien vermittelt werden.

Die Wirkungen des Muscarins am Herzen des Frosches und wohl auch anderer Tiere sind identisch mit den Folgen der Reizung der hemmenden Vagusfasern und bestehen darin, daß die Zahl der Pulse vermindert, die Zusammenziehung bei der Systole verkleinert und die Ausdehnung des Herzmuskels bei der Diastole vergrößert werden. Das Gift wirkt auch auf den durch Abschnüren von den Vorhöfen isolierten Ventrikel, doch so, daß es nur die Stärke oder den Umfang der Contractionen abschwächt, ihre Zahlen jedoch nicht herabsetzt, während an den abgeschnürten Vorhöfen beides eintritt. (Vergl. Cushny¹.) Dagegen wirkt das Muscarin nicht auf die Herzen niederer Tiere, z. B. von Schnecken, Krebsen, Insekten, und nach Krukenberg (1882) ebensowenig auf die Herzen von Hühnerembryonen. Nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung macht sich eine Pulsverlangsamung bemerkbar, und erst am 7. Tage nach dem Ausschlüpfen ist die Muscarinwirkung am Hühnchen von der am erwachsenen Huhn nicht zu unterscheiden (Kobert²). Aus diesen Tatsachen folgt, daß das Muscarin nicht direkt auf die sich rhythmisch contrahierende Herzmuskelsubstanz wirkt, sondern auf andere, von dieser verschiedene Gebilde, die man notwendig physiologisch als nervöser Natur ansehen muß. Ob diese Gebilde morphologisch sich nachweisen lassen oder nicht, hat auf diese Schlußfolgerung keinen Einfluß.

An Säugetieren bringt die Erregung der entsprechenden Nerven Elemente in den verschiedenen Organen folgende Erschei-

1) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 432. 1893.

2) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 92. 1885. Literatur.

nungen und Vorgänge hervor: Verlangsamung der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, Speichel- und Tränenfluß, vermehrte Pankreas-, Gallen-, Schleim- und Schweißsekretion, Pupillenverengung und Accomodationskrampf, heftige tetanische Contraktionen des Magens und Darmkanals mit ihren Folgen, Durchfall und Erbrechen, endlich Zusammenziehung der Blase, der Milz und vielleicht auch des Uterus.

Alle diese Erscheinungen, auch der Herzstillstand an Fröschen, schwinden vollständig nach der Anwendung entsprechender Gaben Atropin oder bleiben umgekehrt an atropinisierten Tieren vollständig aus, falls die Atropinwirkung die erforderliche Stärke hat. Wenn nach kleineren Atropingaben die Erregbarkeit nicht völlig aufgehoben, sondern bloß abgestumpft ist, so sind größere Mengen von Muscarin bis zu einem gewissen Grade noch wirksam, so daß z. B. an Fröschen zwar nicht mehr diastolischer Stillstand, aber doch noch Pulsverlangsamung erzielt wird.

Der diastolische Muscarinstillstand am Froschherzen wird außerdem durch alle Gifte, aber allerdings nur in unvollkommener Weise aufgehoben, welche entweder direkt die Herzmuskulatur oder die in ihr eingebetteten motorischen Nerven erregen oder die erstere in eigenartiger Weise, wie das Digitalin, beeinflussen. Zu diesen Giften gehören Tropin, Scopolin¹⁾, ferner Physostigmin, Veratrin, Digitalin, Anilinsulfat, Guanidin, Phenylglykocoll, Campher, Monobromcampher, Arnicaacampher.

Säugetiere sterben bei der Muscarinvergiftung an den Folgen des Herzstillstandes. Die Gefahr wird schnell und sicher durch kleine Gaben Atropin beseitigt. Letzteres kann daher auch bei der Fliegenpilzvergiftung gute Dienste leisten.

Nach subcutaner Injection von 1–3 mg Muscarin erfolgen an Menschen profuser Speichelfluß, Blutandrang zum Kopf, Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei Hunden der Verlangsamung vorausgeht und wahrscheinlich eine Folge der Nausea ist, ferner Rötung des Gesichts, Schwindel, Beklemmung, Beängstigung, Übelkeit, Kneifen und Kollern im Leibe, Sehstörungen, namentlich Accomodationskrampf, starke Schweißbildung im Gesicht und in geringerem Grade auch am übrigen Körper.

Von diesen Wirkungen treten zuerst der Speichelfluß und mäßige Schweißbildung ein. Das Muscarin könnte daher in ähnlichen Fällen wie das Pilocarpin für therapeutische Zwecke verwendet werden.

1) Vgl. Schiller, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 71. 1896.
Schmiedeberg, Pharmakologie (Arzneimittellehre) 6. Aufl. 12

Außer in dem Fliegenpilz kommt das Muscarin, aber anscheinend nur in sehr geringen Mengen, im Hexenpilz (*Boletus luridus*) und dem Pantherschwamm (*Amanita pantherina*) vor (Boehm¹⁾).

Was die Vergiftung durch Schwämme an Menschen betrifft, so ist ihre Beurteilung keine leichte, weil in den betreffenden Mitteilungen Fälle, in denen es sich bloß um Indigestion infolge Genusses dieser schwerverdaulichen Gewächse handelte, von den Vergiftungen nicht immer streng geschieden werden.

Vergiftungen mit Fliegenpilz sind verhältnißmäßig selten, weil dieser Schwamm allgemein bekannt ist und deshalb zu Verwechslungen nicht leicht Veranlassung gibt. Die hauptsächlichsten, der Muscarinwirkung entsprechenden Symptome bestehen in heftigem Erbrechen und profusen, von Schmerzen begleiteten Durchfällen. Außerdem kommen auch Betäubung, Bewußtlosigkeit und Pupillenerweiterung vor. Die letztere hängt wohl von einer atropinartig wirkenden Base, dem Muscaridin, ab, welche sich im Rohmuscarin des Handels findet und entweder im Fliegenpilz fertig gebildet enthalten ist oder aus dem Muscarin entsteht.²⁾

Der Fliegenpilz hat seinen Namen von der Anwendung zum Töten von Fliegen. Er wird zu diesem Zwecke mit Zucker bestreut und erhitzt. Die Fliegen, die davon fressen, sterben sehr bald, wobei sich ihr Leib vorher stark aufbläht. Nach dem Trocknen verliert der Pilz seine Giftigkeit für Fliegen vollständig, da das Muscarin für letztere ganz unschädlich ist. Besondere darauf gerichtete Untersuchungen über die Natur dieses Fliegengiftes schienen für einen Körper zu sprechen, aus dem das Muscarin durch Abspaltung entsteht. Harmsen³⁾ kommt durch seine Untersuchungen zu dem Resultat, daß im Fliegenpilz ein „Toxin“, also ein noch nicht bestimmbarer Körper enthalten sei. Er weist nach, daß ein Teil der Erscheinungen bei Vergiftungen mit frischen Fliegenpilzen, und zwar die Gehirnerscheinungen und Krämpfe, von diesem Gift abhängen. An Katzen bestehen diese Symptome in Gleichgewichtsstörungen wie bei Trunkenheit und in Convulsionen.

Mit dem Muscarin aus Fliegenpilz darf das künstliche Muscarin, $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})_2\text{Cl}$, nicht verwechselt werden, welches außer der Muscarinwirkung auch nicotin- und als Ammoniumbase curarinartige Wirkungen hat.

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 60. 1885.

2) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14**. 376. 1881.

3) Harmsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 361. 1903.

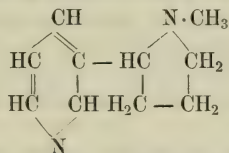
Häufiger kommen Vergiftungen mit dem Knollenblätterschwamm, *Amanita phalloïdes*, vor, weil dieser Schwamm zuweilen mit dem „Champignon“, *Agaricus campestris*, verwechselt wird. Auch hier bestehen die Symptome in Erbrechen und Durchfällen, mit denen eine große Hinfälligkeit verbunden ist. In den schweren Vergiftungen mit tödlichem Ausgange stellten sich Somnolenz, Krämpfe oder Contracturen unter Stöhnen oder Schreien, Pupillenerweiterung, Coma und Tod ein.¹⁾

In diesem Pilz fand sich eine nach Art des Curarins lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven wirkende, leicht zersetzliche Base. Außerdem enthält er einen Blutkörperchen auflösenden Stoff, das *Amanita-Hämolysin*, welches nach John J. Abel und Ford²⁾ kein Eiweißkörper, sondern ein stickstoffhaltiges, nicht giftiges Glykosid ist. Der eigentliche giftige Bestandteil ist kein Toxalbumin und wirkt nicht blutkörperchenlösend. Doch konnte er noch nicht rein dargestellt werden.²⁾

17. Gruppe des Pilocarpins und Nicotins.

Die Hauptvertreter dieser Gruppe sind die Alkaloïde Nicotin und Pilocarpin.

Das Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$, ist α -Pyridyl- β -Tetrahydro-N-Methylpyrrol,



und kommt vorgebildet in den Blättern der Tabakpflanze vor. Das synthetische inactive Nicotin wird durch das saure Tartrat in das Links- und Rechts-Nicotin gespalten. Das erstere ist identisch mit dem natürlichen Nicotin und giftiger als das r-Nicotin (Pictet u. Rotschy, 1904). Nach Major (1904) beträgt die tödliche Gabe für 100 g Meerschweinchen vom l-Nicotin 1 mg, vom r-Nicotin 2 mg. Es besteht also

1) Vergl. Beiträge z. Kenntniß d. Schwammvergiftungen von Studer, Sahli u. Schärer, Aus d. Mittl. d. Naturforsch. Ges. in Bern. 1. Heft, 1885.

2) Abel und Ford, On the poisons of *Amanita Phalloïdes*. The Journ. of Biological Chemistry. vol. II. No. 4. January 1907. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908, S. 8. Literatur.

zwischen dem l- und r-Nicotin hinsichtlich der Wirksamkeit ein ähnliches Verhältniß, wie zwischen dem l-Hyoscyamin und dem l-Hyoscin einerseits und ihren rechtsdrehenden Isomeren andererseits.

Das **Piturin** aus den Blättern von *Duboisia Hopwoodii* ist auch nach seinen Wirkungen (Langley und Dickinson¹) mit dem Nicotin identisch.

Der **Nicotingehalt** des Tabaks ist selbst bei den gleichen Sorten ein sehr wechselnder. Kibling (1882) fand in 28 Proben verschiedener Sorten ein Minimum von 0,68% in einem Ohio- und ein Maximum von 4,80% in einem Virginia-Tabak. Die Annahme, daß die edlen Havanna-Tabake nicotinarm seien, ist nicht zutreffend. Wie in anderen, nicht künstlich präparierten Sorten ist ihr Nicotingehalt ein bedeutender, er schwankt meist zwischen 2–3%, kann aber auch noch höher sein. Die von Sinnhold²) analysierten, künstlich zubereiteten Pfeifentabake enthielten nur 0,52–1,85% Nicotin.

Das **Calycanthin**, $C_{11}H_{14}N_2$, ist ein sauerstoffreies, aber kristallisierendes Alkaloïd aus den Samen von *Calycanthus glaucus*. Es hat schwache nicotinartige Wirkungen: Abschwächung der Erregbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven, Convulsionen, Beeinträchtigung der Herztätigkeit. An Fröschen tritt der Tod nach 15–20 mg erst am 2. oder 3. Tage ein (Cushny³)).

Das **Pilocarpin**, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, dessen Constitution noch nicht sicher ermittelt ist, findet sich in den Jaborandiblättern, die verschiedenen Pilocarpusarten entstammen. Durch Erhitzen seines salzsauren Salzes wird es in das isomere Isopilocarpin umgewandelt, welches Jowett (1900) neben Policarpin auch im *Pilocarpus microphyllus* vorgebildet fand.⁴)

Das **Pilocarpidin**, $C_{10}H_{14}N_2O_2$, enthält nicht, wie das Pilocarpin, CH_3 am N. Es ist neben dem Pilocarpin in den Jaborandiblättern enthalten, nach Jowett bloß in den Blättern von *P. jaborandi*. Es wirkt wie das Pilocarpin, nur bedeutend schwächer (Harnack⁵).

Hierher gehören ferner das **Arecolin**, $C_8H_{13}NO_2$, das Alkaloïd der Arecanuß, und das in geringer Menge in den Samen von *Nigella sativa* gefundene pilocarpinartig wirkende Nigellin (Pellacani⁶)). Auch zahlreiche künstliche Basen der Pyridinreihe werden in dieser Gruppe ihren Platz finden.

Ob auch das **Cytisin**, $C_{11}H_{14}N_2O$, welches in verschiedenen Cytisarten, namentlich *C. Laburnum*, in *Sophora*arten, in *Ulex europaeus* und noch in anderen Pflanzen verbreitet ist, sich dieser Gruppe anschließt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht mit Sicherheit entscheiden.

1) Langley u. Dickinson, Journ. of Physiology. vol. XI. 265. 1890.

2) Sinnhold, Arch. d. Pharmacie. Bd. 236. S. 322. 1898.

3) Cushny, On the Action of Calycanthin. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therapie. vol. XV. 487. 1905

4) Vergl. Marshall, Journ. of Physiology. vol. XXXI. 120. 1904.

5) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 20. 439. 1886.

6) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 16. 440. 1883.

Diese Alkaloide wirken auf die gleichen peripheren Organe und in demselben Sinne wie das Muscarin, mit dem Unterschied jedoch, daß an den Hemmungsvorrichtungen des Herzens der Angriffspunkt der Wirkung ein anderer ist und daß auf die ursprüngliche Erregung eine Lähmung folgt. Zu diesen Wirkungen gesellt sich, namentlich rasch und intensiv nach Nicotin, eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems, welcher Andeutungen von Erregungen einzelner Gebiete vorausgehen.

Beim **Nicotin** bleiben die Wirkungen auf die peripheren Organe, Magen, Darmkanal, Drüsen, Pupille und Hemmungsvorrichtungen des Herzens, im Vergleich zu der centralen Wirkung mehr im Hintergrund, während beim Pilocarpin gerade das Umgekehrte der Fall ist. Doch treten einzelne Erscheinungen seitens dieser Organe bei Nicotin- und Tabakvergiftungen deutlicher hervor, namentlich Erbrechen und Durchfälle, Salivation und das Gefühl ausbrechenden Schweißes, ohne daß es zu einer deutlichen Absonderung des letzteren in Tropfenform kommt. Bald folgt aber die Lähmung des Centralnervensystems.

Es ist zwar auch möglich, durch geeignete Gaben von Nicotin bei Menschen einzelne der Wirkungen auf die genannten peripheren Organe, namentlich Speichelfluß und verstärkte Darmperistaltik ohne gleichzeitige Lähmungserscheinungen seitens des centralen Nervensystems herbeizuführen, wie es früher durch Application von Tabaksklystieren geschah; doch ist eine solche Anwendung des Nicotins oder Tabaks immer mit einer gewissen Gefahr verbunden und daher zu verwerfen.

Die anfängliche Erregung und darauffolgende Lähmung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens macht sich an Säugetieren durch die entsprechenden Pulsveränderungen wenig bemerkbar, weil die erstgenannte Wirkung nur vorübergehend ist und die Folgen der anderen durch die übrigen Vergiftungssymptome verdeckt werden.

Das Froeschherz wird durch das Nicotin zuerst wie durch Muscarin in diastolischen Stillstand versetzt, der kaum eine Minute anhält. Atropin hebt ihn sofort auf oder verhindert sein Eintreten. Wenn die Erregung vorüber ist, so fängt das Herz von selber an zu schlagen, und wenn dann die Zahl der Herzcontractionen ihr Maximum wieder erreicht hat, so ist Vagusreizung nicht mehr im Stande, einen diastolischen Stillstand des Herzens oder auch nur eine Verlangsamung der Pulsationen hervorzurufen, während Muscarin und Sinusreizung sich wie am normalen Herzen verhalten und erst durch Atropin unwirksam gemacht werden. Eine Lähmung der Vagusfasern selbst verursacht das Nicotin ebensowenig wie

irgend ein anderes Alkaloïd. Seine Angriffspunkte an den Hemmungsrichtungen liegen daher zwischen den eigentlichen Fasern und jenen Teilen, auf welche das Muscarin seinen erregenden, das Atropin den lähmenden Einfluß ausübt.

Das Nicotin führt in größeren Gaben zu einer rasch verlaufenden Lähmung aller Teile des Centralnervensystems und namentlich auch des Respirationscentrums. Der Tod erfolgt daher unter den Erscheinungen des Collaps, wobei fast immer Convulsionen vorausgehen. Auch kleine Gaben, etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg auf 1 kg Säugetier oder Mensch, verursachen ähnliche, aber nicht zum Tode führende Collapserscheinungen, d. h. Lähmungszustände geringeren Grades im centralen Nervensystem. Besonders hervortretend ist dabei die allgemeine Schwäche, die mit den Erscheinungen seitens der peripheren Organe, insbesondere mit Übelkeit und Erbrechen gepaart, das Vergiftungsbild charakterisiert, das so häufig Anfänger im Rauchen durchzumachen haben. Außerdem verursacht das Nicotin bei Fröschen erst eine Erregung und dann nach Art des Curarins eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Die acute und chronische Vergiftung bei starken Rauchern sind Nicotinvergiftungen, denn im Tabaksrauch ist das Nicotin der einzige giftige Bestandteil (Vas¹⁾). Das flüchtige, durch Fermentation der frischen Blätter entstehende, den eigenartigen scharfen Geruch und beißenden Geschmack des Tabaks bedingende Tabaksöl ist ganz ungiftig (Cushny, 1892; nach unveröffentlichten Versuchen).

Die **chronische Tabakvergiftung** entsteht durch jede Art von Tabakgebrauch, durch Rauchen, Schnupfen, Kauen. Die im Rauch neben dem Nicotin vorkommenden Bestandteile, wie Pyridinbasen, Blausäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, haben ihrer geringen Menge wegen keine toxische Bedeutung. Die Katarrhe des Mundes, Rachens, Kehlkopfes und wohl auch der Bronchien hängen von der localen Wirkung des Rauches ab und sind unabhängig vom Nicotin. Die von dem letzteren bedingten Erscheinungen betreffen das Centralnervensystem, das Herz und die Verdauungsorgane. Es stellen sich Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit, Herzklopfen abwechselnd mit Pulsverlangsamung, Schwindelanfälle, Ohnmachten, Schlaflosigkeit, trübe Stimmung ein, die Bewegungen werden unsicher

1) Vas, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 141. 1894.

und führen leicht zur Ermüdung, auch treten Zittern und tabesartige Coordinationsstörungen auf.

In der sensiblen Sphäre werden Hyperästhesien verschiedener Nerven, Kriebeln, Schmerzen, darunter Cardialgien beobachtet. Eine nicht unwichtige Rolle spielen bei der chronischen Tabakvergiftung Amblyopien und amaurotische Zustände, deren Auftreten durch den gleichzeitigen Mißbrauch von alkoholischen Getränken begünstigt wird.¹⁾ Die Störungen der Magen-funktionen sowie die Durchfälle, welche zu schlechter Ernährung und kachektischem Aussehen führen, sind ebenfalls als Nicotinwirkungen anzusehen.

Nach dem Aussetzen des Tabakgebrauchs schwinden alle diese Erscheinungen meist vollständig. Nur in einzelnen Fällen hinterbleiben dauernde Zustände, so namentlich Amblyopien und Amaurose.

Zwei Kaninchen, welche im Laufe von 7 Wochen in kleinen Gaben jedes 2,6 g Nicotin erhalten hatten, wiesen mancherlei Ernährungsstörungen auf: Abnahme des Körpergewichts um 14 und 17 %, Verminderung der Zahl der roten und Zunahme der Zahl der farblosen Blutkörperchen.²⁾ An Hunden und Kaninchen beobachtete Esser³⁾ nach längere Zeit fortgesetzten vergiftenden Gaben Unregelmäßigkeiten der Herz- und Atembewegungen. Im Herzen fand sich Degeneration der Vagusfasern, die offenbar Folge der andauernden Lähmung der Endigungen dieser Nerven ist.

Adler und Hensel⁴⁾ injizierten Kaninchen täglich außer Sonntags in 0,5 procentiger Lösung 1,5 mg Nicotin in die Ohrvene. Nach jeder Injection traten Convulsionen auf und dann folgte vollständige Erholung. Die Convulsionen wiederholten sich jedesmal nach mehr als 100 Injectionen. In der Aorta fanden sich Läsionen von ausgesprochen nekrotischem Charakter. Es handelte sich nicht um eine Endoarteritis oder Mesoarteritis, sondern um primäre Arterionekrose, welche hauptsächlich die inneren Muskelschichten der Media betraf. Man hat es also in diesem Falle mit den gleichen Veränderungen zu tun, wie nach Adrenalin⁵⁾, und wahrscheinlich sind hier die Convulsionen, die sich während 4 Monaten fast täglich wiederholten, als Ursache der Aortenerkrankung aufzufassen, indem sie eine Gefäßverengung und Blutdrucksteigerung verursachten.

1) Vergl. Lewin u. Guillery, Die Wirkungen der Arzneimittel u. Gifte auf das Auge. Berlin 1905. 1. Bd. S. 395.

2) Vas, a. a. O. oben S. 182.

3) Esser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**. 190. 1903.

4) Adler und Hensel, Intravenous injection of Nicotine and their effects upon the aorta of rabbits. Sep.-Abdr. aus The Journ. of Medical Research. vol. XV. p. 229. 1906.

5) Vergl. oben S. 146.

Wie schon erwähnt, treten die erregenden **Wirkungen des Pilocarpins** auf die peripheren Organe weit mehr in den Vordergrund als die des Nicotins. Steigerung aller Sekretionen, namentlich der Schweiß- und Speichelsekretion, heftige Contractionen des Magens und Darmkanals, die zu Erbrechen und Durchfällen führen, sind die hervorstechendsten Erscheinungen dieser Wirkungen. Sie werden leicht durch Atropin beseitigt.¹⁾

Am Froschherzen ruft das Pilocarpin, wie das Nicotin, einen 1—2 Minuten dauernden diastolischen Stillstand hervor, worauf das Herz wieder zu schlagen anfängt und sich dann gegen Vagusreizung und Muscarin genau so verhält, wie es oben vom Nicotin angegeben ist.

Doch bezieht sich die Angabe, daß der Muscarinstillstand durch das Pilocarpin nicht aufgehoben wird, auf das früher von Harnack und Meyer (a. a. O.) untersuchte Präparat. In neuester Zeit habe ich zahlreiche Pilocarpinpräparate verschiedener Darstellung und aus verschiedenartigen Jaborandiblättern untersucht und gefunden, daß alle ausnahmslos schließlich den Muscarinstillstand des Froschherzens aufhoben, ohne daß es sich um eine Verunreinigung mit Jaborin handelte.

An den Drüsen tritt nur die Erregung deutlich zu Tage. Am stärksten wirkt das Pilocarpin auf die Sekretionen der Schweiß- und Speicheldrüsen. In geringerem Grade steigert es an Hunden (Heidenhain, 1879), Katzen (Nußbaum, 1885) und an Kaninchen (Kühne und Lea, 1882; Gottlieb²⁾) die Pankreassekretion, wobei mit der Menge des Sekretes auch seine Concentration zunimmt (Gottlieb, 1894). Selbst die Abscheidung des Sauerstoffs in der Schwimmblase der Fische wird durch das Pilocarpin verstärkt (Dreser³⁾).

Am Auge bewirkt das Pilocarpin wie das Muscarin Pupillenverengung. Doch folgt auf diese ein mäßiger Grad von Erweiterung, so daß, ähnlich wie an den herzhemmenden Vagusendigungen im Herzen, an die Stelle der ursprünglichen Erregung der Oculomotoriusendigungen im Sphincter pupillae eine Abnahme der Erregbarkeit tritt. An und für sich erhöht das Pilocarpin den intraocularen Druck, aber dieser Erhöhung steht die Pupillenverengung entgegen, welche ihrerseits druckvermindernd wirkt (Schlegel und Höltzke, 1885).

1) Vgl. Harnack u. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **12.** 366. 1880.

2) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **33.** 261. 1894.

3) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **30.** 159. 1892.

Das Pilocarpin verursacht ähnliche Funktionsstörungen des centralen Nervensystems wie das Nicotin, namentlich Dyspnoe, krampfartiges Zucken und Zittern des Körpers, Drehbewegungen, an Fröschen ausgebildete Convulsionen und Lähmungserscheinungen, nach größeren Gaben (10—15 mg) sofort die letzteren. An Säugetieren tritt die Verminderung des Gefäßnerventonus frühe in den Vordergrund.

Aber alle diese Wirkungen bilden kein Hinderniß für die **therapeutische Anwendung des Pilocarpins**, wenn es darauf ankommt, reichliche Schweißbildung und Speichelfluß zu erzielen, weil die Vergiftungserscheinungen seitens des Centralnervensystems erst nach viel größeren Gaben eintreten, als für den therapeutischen Zweck erforderlich sind. An Menschen kommen besondere Gefahren überhaupt wohl nicht in Frage, weil mit steigender Gabe lange vor dem Auftreten der gefährdrohenden Symptome, die hauptsächlich von der Gefäßnerven- und Respirationslähmung abhängen, neben den ersten Erscheinungen der Pilocarpinwirkung, dem Speichelfluß und der Schweißsekretion, die Magen- und Darmsymptome, Erbrechen und Durchfälle, sich einstellen und den Grad der Wirkung signalisieren, bei welchem der weitere Gebrauch des Mittels aufzuhören hat.

Das Pilocarpin kann also dazu benutzt werden, die Sekretionen im allgemeinen, namentlich aber die Speichel- und Schweißsekretion zu vermehren. Obgleich über das Verhalten der Harnsekretion keine ausreichenden Tatsachen vorliegen, so darf doch mit genügender Sicherheit behauptet werden, daß sie durch das Pilocarpin direkt nicht beeinflusst wird. Die vielfach versuchte Anwendung dieses Mittels bei Nierenerkrankungen kann daher nur den Sinn haben, das regelrecht durch die Nieren austretende Wasser, wie bei einer Schwitzkur, auf andere Bahnen zu leiten. Wie weit davon ein therapeutischer Erfolg zu erwarten ist, muß die Erfahrung am Krankenbett lehren, die noch kein abschließendes Urteil gestattet. Auch die Antwort auf die Frage, in welchen Fällen eine durch Nerveneinfluß vermehrte Speichel- und namentlich Schweißsekretion von Nutzen ist, läßt sich nicht theoretisch construieren, sondern kann nur auf Grund von Versuchen an Kranken gegeben werden. Doch darf man nach dem Charakter der Pilocarpinwirkung annehmen, daß die therapeutische

Bedeutung des Mittels ausschließlich von den Folgen der gesteigerten Sekretionstätigkeiten abhängt. Es wird daher wegen dieser Wirkungen als ein kräftiges „Absorbens“ angesehen und vielfach zur Aufsaugung von Exsudaten gebraucht, sogar von solchen, die ihren Sitz im Auge haben. Umgekehrt sind die Contraindicationen in allen Fällen gegeben, in denen die Vermehrung jener Sekretionen zu vermeiden ist. Dabei ist noch darauf aufmerksam zu machen, daß auch die Sekretion in den Bronchien sehr vermehrt wird, daß Kaninchen bei dieser Vergiftung nicht selten an Lungenödem sterben und daß die Disposition zu letzterem an Menschen die Anwendung dieses Mittels verbieten kann. Hier hat die Vorsicht Platz zu greifen, bevor schlimme Erfahrungen dazu nötigen.

Das **Arecolin** wirkt im wesentlichen wie das **Pilocarpin**. Scharf hervortretend sind unter den Wirkungen die Vermehrung des Speichels und der Bronchialsekrete sowie die Verengerung der Pupille, die auch bei localer Application des Alkaloïds auf das Auge so hochgradig sein kann, daß am Katzenauge die Ränder der Iris sich berühren. Daher hat man es als pupillenverengerndes Mittel empfohlen.

An Fröschen verursacht es in Gaben von mehr als 20 mg einen narkotischen Zustand, Reflexkrämpfe und allgemeine Lähmung. Kleine Gaben (0,5—1,0 mg) vermindern am Herzen bei diastolischer Stellung desselben die Pulsfrequenz bis auf wenige Schläge, die durch Atropin wieder beschleunigt werden. Größere Gaben verursachen Lähmung des Herzmuskels.

An Säugetieren bewirkt es, und zwar an Hunden nach 50—70 mg bei der Injection in das Blut, Krampfanfälle und allgemeine Lähmung. Nach kleineren Gaben, 3—4 mg, tritt durch Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens Erniedrigung des Blutdrucks, nach größeren Herzlähmung ein.

Aus dem **Pilocarpin** bildet sich leicht das basische Zersetzungsprodukt **Jaborin**, welches Atropinwirkungen hervorbringt. Da das käufliche salzsaure **Pilocarpin** zuweilen mit demselben verunreinigt ist, so können dadurch die therapeutisch wichtigen Wirkungen des letzteren, namentlich auf die Schweißsekretion, wie durch Atropin, beeinträchtigt werden. Es muß daher auf reine Präparate ein großes Gewicht gelegt werden. Das **Pilocarpidin** liefert das dem **Jaborin** entsprechende Zersetzungsprodukt **Jaboridin**. Bemerkenswert ist, daß das **Connigellin**, welches neben dem **Nigellin** in der *Nigella sativa* vorkommt (Pellacani¹⁾

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**, 440. 1883.

sowie eine Base, die häufig in unreinem, aus Fliegenpilz dargestelltem Muscarin enthalten ist (vergl. oben S. 178) und **Muscaridin** genannt werden kann, ebenfalls Atropinwirkungen aufweisen. Vermutlich sind auch die Zersetzungsprodukte der beiden entsprechenden Basen.

Die Wirkungen des **Cytisins**¹⁾ betreffen ebenfalls periphere und centrale Teile des Nervensystems, aber erstere nur in beschränktem Umfange. Frösche werden infolge einer curarinartigen Wirkung auf die motorischen Nerven ohne anderweitige Erscheinungen gelähmt. Auch die Endvorrichtungen der herzhemmenden Fasern des Vagus verlieren ihre Erregbarkeit. Ob das, namentlich an Katzen regelmäßig eintretende und lange anhaltende Erbrechen und Würgen von einer localen Wirkung auf den Magen abhängt, erscheint zweifelhaft. Für eine centrale Veranlassung spricht das Fehlen von Durchfällen.

Die Wirkungen auf das Centralnervensystem bestehen in anfänglicher Erregung und darauffolgender Lähmung motorischer Funktionsgebiete. Infolge der Erregung kommt es zu Muskelzuckungen oder zu convulsivischen Krämpfen, doch gehen diese bald vorüber oder können auch ganz fehlen, wenn nach großen Gaben die Lähmung rasch eintritt, die auch früh das Respirationscentrum ergreift und zum Tode führt. Wenn künstliche Respiration eingeleitet wird, so läßt sich auch eine curarinartige Wirkung auf die motorischen Nerven nachweisen.

Das Herz wird nicht direkt betroffen. Doch steigt der Blutdruck infolge der Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven, aber auch nur vorübergehend. Vielleicht ist die Blutdrucksteigerung zum Teil auch Folge der Erstickung durch Abschwächung und Stillstand der Respiration.

Vergiftungen an Menschen, namentlich bei Kindern durch Kauen und Verschlucken der Schoten und Blüten von *Cytisus Laburnum*, sind nicht selten. Die Symptome entsprechen im wesentlichen den vorstehend angeführten Wirkungen. Es sind Speichelfluß, Erbrechen, Würgen, häufig Leibschmerzen, selten Durchfälle, dabei Benommenheit, Kopfschmerz, schließlich Bewußtlosigkeit, Delirien und Hallucinationen, die Pupillen erweitert, der Cornealreflex erloschen, Muskelzuckungen und

1) Marmé, Nachrichten d. k. Ges. d. Wissensch. z. Göttingen. 1887. Nr. 7; Prevost u. Binet, Revue méd. de la Suisse romande. 1887. Nr. 9 u. 10; Radziwillowicz, Arb. des pharmakol. Instituts zu Dorpat. II. 1888. 56.

Krämpfe nicht regelmäßig, der Puls erst verlangsamt, dann meist unregelmäßig, klein und beschleunigt, Atmung tief, zuweilen in Cheyne-Stokes Form. Der Tod erfolgt unter Collapserscheinungen durch Respirationsstillstand.

1. **Pilocarpinum hydrochloricum**, salzsaures Pilocarpin. In Wasser sehr leicht lösliche Kristalle; zuweilen mit etwas Jaborin verunreinigt. Gaben 0,005—0,02!, täglich bis 0,04!

2. **Folia Jaborandi**, Jaborandiblätter. Die Fiederblätter von Arten der Gattung *Pilocarpus*. Wirksame Bestandteile: Pilocarpin und Pilocarpidin, daneben Jaborin, und wohl auch Jaboridin. Als Aufguß 1:30, eßlöffelweise.

*3. **Nicotinum**, Nicotin. Sauerstofffreie, flüchtige, farblose, an der Luft sich bräunende Flüssigkeit.

4. **Folia Nicotianae**, Tabakblätter; von *Nicotiana Tabacum*, enthalten durchschnittlich 1—3% Nicotin. Die an der Luft getrockneten Blätter, wie es die Pharmakopoe vorschreibt, sind nicht richtiger Tabak.

5. **Arecolinum hydrobromicum**, bromwasserstoffsaurer Arecolin. Alkaloïd aus der Areca- oder Betelnuß, den Samen der *Arecapalme* (*Areca Catechu*). Das Hydrobromid bildet in Wasser leicht lösliche Kristalle. In Lösungen als pupillenverengerndes Mittel.

18. Gruppe des Coniins und Lobelins.

Mit den Alkaloïden der vorigen Gruppe stimmen in mancher Beziehung zahlreiche natürliche und künstliche Abkömmlinge der **Pyridinreihe** und einige andere Basen von unbekannter Constitution überein. Die wichtigsten und interessantesten sind das Coniin, Sparteïn, Lobelin, Gelseminin und Temulin. Weiter gehören hierher wahrscheinlich das Piperidin, das Lupinidin aus *Lupinus luteus*, das Cannabinin u. a. Doch ist eine Gruppierung aller dieser Basen zur Zeit noch schwierig und unsicher, denn selbst das vielgeprüfte Coniin bietet hinsichtlich der Beurteilung der Stärke und Beschaffenheit seiner Wirkungen noch mancherlei Unklares.

Das **Coniin**, $C_8H_{17}N$, ein flüssiges Alkaloïd, welches in dem gefleckten Schierling, *Conium maculatum*, vorkommt, ist rechtsdrehendes α -Normalpropylpiperidin. Es kann auch synthetisch dargestellt werden, sowie auch das linksdrehende Coniin. Dieses und das inactive Coniin sollen wie das natürliche, rechtsdrehende wirken.

Das käufliche, aus dem gefleckten Schierling gewonnene Coniin besteht aus einem Gemenge sauerstofffreier, flüssiger und flüchtiger Basen, darunter neben dem Coniin das **Coniceïn**, $C_8H_{15}N$, das zuweilen 70 und mehr Procent der Rohbasen ausmacht und mit der von

A. W. Hofmann (1885) künstlich aus dem Coniin dargestellten Base gleichen Namens identisch ist. Es übertrifft an Giftigkeit weit das Coniin (Wolffenstein, 1895).

Sauerstofffrei und flüssig ist auch das im Besenginster (*Sarothamnus scoparius* Wimm., *Spartium scoparium* L.) vorkommende **Sparteïn**, $C_{15}H_{26}N_2$, von dessen leicht kristallisierenden Salzen das Sulfat in den Handel gebracht wird.

Das **Lobelin**, $C_{16}H_{23}NO$, ist aus den Blättern und Samen der *Lobelia inflata* von Procter (1850), Bastick (1851) und den beiden Lloyd (1887) durch Ausschütteln mit Äther erhalten worden. Dreser¹⁾ stellte zuerst das kristallisierte Platindoppelsalz und durch fractionierte Fällungen das reine salzsaure Lobelin dar, welches eine amorphe glasige Masse bildet und mit Platinchlorid direkt kristallinische Fällung gibt, aber sehr veränderlich ist. Ein anderer wirksamer Bestandteil ließ sich in den Lobeliensamen nicht nachweisen.

In dem harzartigen, Gelsemin genannten, käuflichen Extract von *Gelsemium sempervirens* kommen zwei Alkaloïde vor, das kristallisierbare Gelsemin, welches bereits bei der Strychningruppe erwähnt ist, und das **Gelseminin**, $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$, das im freien Zustande und in Form seiner Salze eine amorphe gelbliche Masse bildet (Cushny²⁾). — Das **Temulin**, $C_7H_{12}N_2O$, findet sich in den Samen des Taumellochs, *Lolium temulentum*, und ist ebenfalls amorph, gibt aber mit Salzsäure ein kristallisierbares Salz (Hofmeister³⁾).

Am wirksamsten von diesen fünf Alkaloïden ist das Gelseminin, denn die tödliche Gabe für Kaninchen beträgt nur 1 mg (Cushny), während vom Coniceïn 5–6 mg (Wolffenstein, 1895), vom Lobelin mindestens 20 mg, vom chemisch reinen, von Ladenburg dargestellten Coniin durchschnittlich 56 mg (Falek und Hadenfeld, 1886), vom Sparteïn ungefähr 100 mg (Fick, 1873), vom Temulin bei Katzen sogar 250 mg (Hofmeister, 1892) für 1 kg Körpergewicht erforderlich sind, um den Tod herbeizuführen.

Diese Alkaloïde wirken wie das Nicotin und Pilocarpin sowohl auf periphere wie auf centrale Nervengebiete, und zwar an peripheren Organen wie jene beiden Alkaloïde auf das Herz, die Pupille, den Magendarmkanal, die Speicheldrüsen und die Endigungen der motorischen Nerven in den quergestreiften Muskeln. Die Wirkung an den verschiedenen Organen und bei den einzelnen Alkaloïden ist teils eine nicotin- oder pilocarpin-, teils eine atropinartige.

Das Centralnervensystem wird durch die sämtlichen Stoffe dieser Gruppe in ziemlich gleichartiger Weise beein-

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 237. 1889.

2) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 49. 1892.

3) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 202. 1892.

flußt. Es entsteht in erster Linie, besonders ausgesprochen nach Temulin, eine Art Narkose, deren Symptome rauschähnliche Zustände, Somnolenz, Betäubung oder lähmungsartige Schwäche sind. In den stärkeren Graden der Vergiftung treten allgemeine Lähmungszustände und Krämpfe durcheinander auf. Die letzteren, die nach Lobelin einen tetanischen Charakter haben, sonst aber in Convulsionen bestehen, werden durch künstliche Respiration nicht unterdrückt und sind daher unabhängig von der Respirationslähmung, d. h. nicht durch Erstickung bedingt. Die Lähmung der Respiration, die bei einzelnen dieser Gifte nicht ausschließlich eine centrale ist, tritt, außer nach Lobelin, ohne vorhergehende Erregung ein und ist die Hauptursache des Todes, der bei der Gelseminvergiftung an Kaninchen zuweilen durch künstliche Respiration abgewendet werden kann.

Das **Coniin** oder vielmehr das im gefleckten Schierling vorkommende Gemenge von Alkaloiden (vergl. oben S. 188) ist in toxikologischer Beziehung das wichtigste Glied dieser Gruppe.

An peripheren Organen wirkt es auf den gleichen Teil des nervösen Hemmungsapparats im Herzen wie das Nicotin (vergl. oben S. 181), aber von vornherein lähmend, und verursacht wie dieses Speichelfluß, Erbrechen und Durchfälle. Am Auge ruft es wie das Atropin, aber in geringerem Grade, Pupillenerweiterung hervor und lähmt an Fröschen die Endigungen der motorischen Nerven. Nach großen Gaben, 15—20 mg pro kg Tier, tritt bei der Einspritzung in das Blut auch an Kaninchen eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven ein, namentlich des Nv. phrenicus im Zwerchfell (Hayashi und Muto ¹⁾).

Diese Wirkungen des Coniins auf die peripheren Organe spielen bei schweren Vergiftungen, namentlich am Menschen, im Vergleich zu den Wirkungen auf das Centralnervensystem keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Die letzteren bestehen in Lähmungszuständen, ohne nachweisbare vorausgehende oder selbständige Erregungen.

An Fröschen hat man auch Convulsionen beobachtet, aber nur dann, wenn die motorischen Nerven durch Unterbindung der Gefäße vor der Einwirkung des Giftes geschützt waren (Harnack und

1) Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 356. 1902.

H. Meyer¹). Doch kommt es vor, daß die Krämpfe auch bei dieser Anordnung ausbleiben (Fließ und Kronecker²).

An Menschen hat man bei Selbstversuchen und bei der Anwendung an Kranken nach kleineren Gaben **Coniin**, die aber in einzelnen Fällen nur wenige Milligramm, in anderen mehrere Centigramm betrug, allgemeines Schwächegefühl, Schlaftrunkenheit, Gefühl von Pelzigsein und Ameisenkriechen in der Haut, Pupillenerweiterung, schwankenden Gang, erschwerte Bewegung der Arme beobachtet, abgesehen von den durch die stark alkalisch reagierende Base bedingten localen Erscheinungen, wie Brennen und Kratzen im Halse, Speichelfluß, Übelkeit und auch wohl Erbrechen. Weder diese Wirkungen noch die Erfahrungen rechtfertigen den durch Tradition fortgepflanzten, neuerdings wieder empfohlenen Gebrauch des Coniins bei Krampfkrankheiten. In einem Falle von Tetanus traten nach dem Gebrauch von 0,13 g Coniinhydrobromid, das innerhalb 48 Stunden teils innerlich, teils subcutan appliciert war, heftige Erstickungserscheinungen ein (Demme und Steinhäuslin⁴)).

Vergiftungen an Menschen mit dem Kraut oder der Wurzel des gefleckten Schierlings oder Gartenschierlings (*Conium maculatum*) sind durch Verwechslung mit Küchengewächsen, hauptsächlich Petersilie und Pastinake, vorgekommen. Die Vergiftungserscheinungen bestehen im wesentlichen darin, daß zuerst eine Schwäche in den unteren Extremitäten sich fühlbar macht, welche sich allmählich zu einer vollständigen Lähmung ausbildet, die dann, mit einfacher Schwäche der Bewegungen beginnend, auf die oberen Extremitäten übergeht und durch Lähmung der Respirationscentren spätestens in 3—4 Stunden zum Tode führt. Außer Schläfrigkeit und einer merklichen Abstumpfung der Hautempfindlichkeit sowie mäßiger Pupillenerweiterung fehlen andere Symptome vollständig, namentlich Erbrechen, Durchfälle, Krämpfe. Auch das Bewußtsein bleibt bis zuletzt erhalten.

Mit diesem Vergiftungsbilde stimmt vollkommen die Beschreibung überein, die Plato im Phädon von dem Verlauf der Vergiftung des

1) Harnack u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**, 394. 1880.

2) Fließ u. Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1882. 111.

3) Steinhäuslin, Üb. d. pharm. Wirk. u. d. therap. Anwend. des Coniinum hydrobrom. Diss. Bern 1887.

Sokrates gibt, so daß es keinem Zweifel unterliegt, daß zur Bereitung des Schierlingsbechers *Conium maculatum*, und zwar wahrscheinlich der ausgepreßte Saft der Wurzel zur Verwendung gekommen ist.

In dem einzigen bekannten Falle von Vergiftung mit Coniin selbst, dem berühmten Falle Jahn¹⁾, sind die Symptome nicht von sachverständiger Seite beobachtet worden.

Das Lobelin beansprucht in therapeutischer Beziehung ein eigenartiges Interesse. Es wirkt in kleinen Gaben ganz nach der Art des Nicotins, in größeren dagegen wie das Atropin (Dreser). Es erregt demnach zunächst die Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern, so daß es zur Pulsverlangsamung und zum Herzstillstand kommt, darauf folgt eine Lähmung der vorher erregten Teile, wonach das Muscarin noch wirksam bleibt. Nach großen Gaben (10 mg) verliert das letztere, wie Rönningberg (1880) angibt, seinen Einfluß auf das Herz, das aber gleichzeitig gelähmt wird, nach Cushny und Edmunds (1904) durch eine Wirkung auf den Herzmuskel. An Säugetieren und bei Menschen lassen sich die direkten Wirkungen auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz schwer untersuchen, weil sie durch Übelkeit und Erbrechen, durch Krämpfe und krampfhaftige Gefäßverengerungen beeinflußt werden.

Das Lobelin ruft Speichelfluß, leicht Übelkeit und Erbrechen und auch Durchfälle hervor. Vom ungereinigten Präparat sind dazu an Katzen und Hunden 2—10 mg erforderlich (Rönningberg, 1880). Am Auge verursacht es nach Art des Atropins, aber in geringerem Grade, Pupillenerweiterung, und lähmt an Fröschen curarinartig die Endigungen der motorischen Nerven. An Säugetieren wird die letztere Wirkung entweder gar nicht oder nur in unvollständiger Form beobachtet, weil eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems ihr zuvorkommt und dem Leben ein Ende macht, bevor die motorischen Nerven affiziert sind. Dies gilt im wesentlichen für alle Stoffe dieser Gruppe.

Die nach größeren Gaben zustande kommende Lähmung des Centralnervensystems betrifft sehr frühe auch das Respirationscentrum und führt dadurch zum Tode. Der Lähmung geht eine ausgesprochene Erregung des letzteren voraus, von der noch besonders die Rede sein wird. Auch Krämpfe

1) Arch. d. Pharmacie. 47. 257. 1861.

begleiten die Lähmungserscheinungen und haben einen tetanischen Charakter.

Nach 11 mg des einfach durch Ätherausschüttelung gewonnenen Lobelins, die in einem Selbstversuch binnen 2 Stunden genommen wurden, stellten sich Kratzen im Schlunde, Kolikschmerzen, Übelkeit, breiiger Stuhl und ein Zustand von leichtem Sopor ein (Rönneberg). Nach dem Gebrauch der officinellen *Tinctura Lobeliae* hat man diese Erscheinungen seitens der peripheren Organe und des Gehirns in verstärktem Maße als Brennen im Halse, Dysphagie, Gefühl von Zusammenschnüren des Kehlkopfs und der Brust, Schweißausbruch, heftiges Erbrechen und Durchfälle auftreten sehen, daneben Schlafsucht und intensivere Gehirnsymptome.

Man wendet die **Lobeliapräparate** hauptsächlich bei **asthmatischen Zuständen** verschiedenen Ursprungs an. Den günstigen Urteilen von amerikanischer Seite über den Erfolg stehen weniger günstige auf europäischer gegenüber. Durch Katarrhe bedingte asthmatische Beschwerden könnte das Lobelin wie ein durch Nausea wirkendes Expectorans, z. B. *Ipecacuanha*, lindernd beeinflussen, während in Fällen von nervösem Asthma die Respirationswirkungen einen heilsamen Erfolg wohl erklärlich machen. Auf die Atmung wirkt das Lobelin nach den Untersuchungen von Dreser¹⁾ in kleineren Gaben in doppelter Weise. Es erregt die Respirationscentren im verlängerten Mark und lähmt zugleich die Endigungen der Vagusfasern in der Lunge. Die Folge der centralen Erregung ist eine Steigerung der Respirationsfrequenz und eine Erhöhung der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung der Respirationsmuskeln, wodurch die Respirationsbewegungen ungemein verstärkt werden. Eine Erregung der Vagusfasern in der Lunge führt zur Contraction und Verengerung der feineren Bronchien. Wenn nun eine krampfartige Contraction der letzteren und die dadurch bedingte Behinderung des Luftzutritts zu den Lungenalveolen die Ursache des nervösen Asthmas ist, so wird durch die Lähmung der Vagusendigungen, wie sie durch das Lobelin zustande kommt, das Hinderniß für den freien Zutritt der Luft zu den Alveolen beseitigt. Da durch die Erregung der Respirationscentren die Atembewegungen außerdem verstärkt werden, so trägt

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 237. 1889.

Schmiedeberg, Pharmakologie (Arzneimittellehre) 6. Aufl. 13

auch diese Wirkung zur Beseitigung der asthmatischen Atembeschwerden bei. Es ist darnach auch verständlich, daß das Lobelin nur in solchen Fällen das Asthma günstig beeinflussen kann, in denen das letztere von einer krampfhaften Contraction der Bronchien abhängt. Schwierig für die praktische Anwendung ist wegen der leichten Veränderlichkeit des Lobelins die Beschaffung gleichmäßig wirksamer Präparate und infolgedessen die erforderliche genaue Dosierung.

Was die übrigen drei Alkaloïde betrifft, so wirkt das **Sparteïn** atropinartig auf die Pupille und die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen, nicotinartig auf die Speicheldrüsen und den Magendarmkanal; aber nicht regelmäßig, und nur bei schweren Vergiftungen treten die entsprechenden Erscheinungen: Speichelfluß, Erbrechen und Durchfall auf. Die Endigungen des Nv. phrenicus im Zwerchfell werden früher gelähmt, als die der übrigen motorischen Nerven (Cushny und Matthews¹⁾). Kleine Gaben lähmen nur diese Endigungen im Phrenicus, durch größere werden auch die Respirationscentren gelähmt (Muto und Ishizaka²⁾).

Das Sparteïn ist, wie schon früher das Kraut des Besenginsters, aber ohne rationelle Begründung, als Diureticum bei Herzkrankheiten empfohlen worden, in Gaben von 20 mg, 3–4 mal täglich (Sée, 1885). Es soll die Herztätigkeit „regulieren und heben“.

Das **Gelseminin** wirkt auf die Hemmungsvorrichtungen im Herzen erst nicotinartig (Cushny³⁾), dann atropinartig und bringt nach Art des Atropins (Putzeys und Romié, 1887) starke Pupillenerweiterung hervor, so daß man das rohe, Gelsemin genannte Gelseminin, nach welchem auch eine Accomodationslähmung eintritt (Putzeys und Romié, 1887; Cushny³⁾), sogar anstatt des Atropins als Mydriaticum empfohlen hat (Tweedy, 1877). Im übrigen stimmen die Wirkungen des Gelseminins im wesentlichen mit denen des Sparteïns überein, nur wird unter den vom Centralnervensystem ausgehenden Wirkungen auch Unempfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute angegeben. Es wirkt nicht tetanisierend wie das Gelsemin (vergl. oben S. 117 und 189);

1) Cushny u. Matthews, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 129. 1895.

2) Muto u. Ishizaka, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 1. 1903.

3) a. a. O. oben S. 189.

dagegen ist für dasselbe an Fröschen und Säugetieren ein eigen tümliches Zittern des Kopfes und des ganzen Vorderkörpers charakteristisch (Cushny).

Am meisten abweichend von den Wirkungen der übrigen Alkaloide sind die des **Temulins**¹⁾. Auf die Sekretionen, die Endigungen der motorischen Nerven, die Pupille und die Hemmungsvorrichtungen des Herzens hat es keinen Einfluß, verursacht aber an Fröschen Herzstillstand, der von einer Lähmung (Narkose) der motorischen Nervenapparate abzu hängen scheint. Auf den Darm wirkt es atropinartig und dies begründet zunächst seine Zugehörigkeit zu dieser Gruppe. Auf die nar kotische Wirkung auf das Centralnervensystem ist oben (S. 190) schon hingewiesen worden.

1. **Tinctura Lobeliae**. Lobelienkraut 1, Weingeist 10. Gaben 0,3 bis 1,0!, täglich 3,0!. Diese Tinctur wirkt ganz unsicher; zweckmäßiger ist, sie aus den Samen herzustellen.

2. **Herba Lobeliae**, Lobelienkraut, indianischer Tabak; das blühende Kraut der *Lobelia inflata*. Gaben 0,1—0,4, täglich 2,0—5,0, im Aufguß; 0,1!, täglich 0,3 (Pharmakop.).

3. **Herba Conii**, Schierling; Blätter und blühende Spitzen des *Conium maculatum*. Gaben 0,05—0,2!, täglich 0,6!

19. Gruppe des Physostigmins.

Das in den Calabarbohnen, den Samen von *Physostigma venenosum*, enthaltene Alkaloid Physostigmin zeichnet sich durch seine eigenartige Wirkung auf die quergestreiften und glatten Muskeln und vielleicht auf alle contractilen Substanzen aus, eine Wirkung, zu der sich fast gleichzeitig nach einer vorübergehenden Erregung verschiedener motorischer Funktionscentren eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems gesellt.

Das **Physostigmin**, $C_{15}H_{21}N_3O_2$, ist amorph und bildet nur mit wenigen Säuren kristallisierende Salze. Es wird namentlich beim Erhitzen mit Alkalien und mit Reductionsmitteln leicht zersetzt, wobei das in seinen Eigenschaften dem Physostigmin ähnliche, in Äther lösliche, aber unwirksame Eserolin, $C_{13}H_{19}N_2O$, entsteht, welches bei Einwirkung des Luftsauerstoffs rasch in das schön rot gefärbte Rubreserin umgewandelt wird. Dieses geht in alkalischer Lösung in einen intensiv blau gefärbten Körper, das Physostigminblau, über.²⁾

1) Vergl. Hofmeister, a. a. O. oben S. 189.

2) Vergl. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 313. 1905.

In den Calabarbohnen finden sich neben dem Physostigmin noch zwei andere Alkaloïde, das schön kristallisierende Eseridin, welches schwach physostigminartig wirkt, und das strychninartig tetanisierende, in Äther unlösliche Calabarin (vergl. oben S. 117), das noch wenig untersucht ist. In einem Handelspräparat fand sich einmal ein wie das Calabarin tetanisierend wirkendes, aber in Äther lösliches Alkaloïd (Heubner).

Die Wirkung des Physostigmins auf die peripheren Organe betrifft die in ihnen enthaltenen quergestreiften und glatten Muskeln, welche in einen Zustand direkter Erregung versetzt werden, der vielleicht von einer hochgradigen Steigerung ihrer Erregbarkeit abhängt. Nervöse Gebilde dieser Organe werden nicht direkt von dem Gift beeinflusst. Das reine, namentlich calabarinfreie Physostigmin haben zuerst Harnack und Witkowski¹⁾ eingehend untersucht. Ergänzende Untersuchungen hat neuerdings Heubner²⁾ ausgeführt.

Die Erregung der Skelettmuskeln macht sich an Säugetieren und bisweilen auch an Fröschen durch fibrilläre Zuckungen bemerkbar, die an ersteren meist sehr lebhaft sind und unmittelbar nach dem Tode an Stärke noch zunehmen. Am besten kommen die Zuckungen zur Anschauung, wenn man das Physostigmin Katzen oder Kaninchen direkt in das Blut einspritzt.

An vorher curarisierten und dann mit Physostigmin vergifteten Froschmuskeln findet man bei der Reizung mit dem Öffnungsinductionsschlag die Erregbarkeit erheblich erhöht (Harnack und Witkowski), die Leistungsfähigkeit dagegen nicht vermehrt, sondern nach größeren Gaben sogar vermindert (Kobert³⁾).

Daß die fibrillären Zuckungen in der That einer direkten Muskelwirkung und nicht der Vermittelung des Nervensystems ihren Ursprung verdanken, ergibt sich daraus, daß sie sowohl nach der Durchschneidung der zum Muskel tretenden Nervenstämmе, als auch bei voller Chloroformnarkose, sowie bei vorsichtiger, aber vollständiger Curarisierung fortbestehen. Nur wenn die letztere zu stark ist, wobei die Muskelerregbarkeit leidet, hören sie auf.

Wenn ein Tier gerade so stark curarisiert ist, daß bei Reizung der Nervenstämmе ein wirksamer Reiz nicht mehr zu den Muskeln gelangt, so kann durch das Physostigmin die Erregbarkeit des Muskels derartig gesteigert werden, daß bei Reizung der Nervenstämmе Muskelzuckungen eintreten. Es handelt sich dabei aber nicht um eine Erreg-

1) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 401. 1876, ausführl. Literatur.

2) a. a. O. oben S. 195.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **15**. 73. 1881.

barkeitssteigerung der durch das Curarin gelähmten Endigungen der motorischen Nerven. Der Antagonismus der beiden Gifte ist also nur ein scheinbarer.

Der Unterschied zwischen der Wirkung des Coffeins und Physostigmins auf den Muskel besteht darin, daß das Physostigmin den Muskel in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt oder auch wohl direkt erregt, seine Arbeitsleistung aber bis zum Eintritt der Ermüdung nicht, wie das Coffein, steigert.

Am Herzen werden durch diese Muskelwirkung kräftigere Contractionen hervorgerufen, die an Säugetieren zu einer Steigerung des Blutdrucks auch dann führen, wenn zuvor Atropin, Curare oder Chloralhydrat gegeben waren, woraus hervorgeht, daß die Druckerhöhung weder von einer Lähmung der Hemmungsrichtungen noch ausschließlich von einer Gefäßverengung abhängig ist. Die Blutdrucksteigerung ist von einer Verlangsamung der Pulsfrequenz begleitet, die aber bei chloralisierten und dann vergifteten Tieren ausbleibt.

Der durch das Muscarin bewirkte diastolische Herzstillstand bei Fröschen wird durch das Physostigmin so weit aufgehoben, daß regelmäßige Contractionen eintreten, doch läßt sich an der Beschaffenheit der Pulse leicht erkennen, daß die Muscarinwirkung noch fort dauert und nur durch die Erregung des Herzmuskels überwunden wird. Auch Vagus- und Sinusreizung veranlassen keinen Stillstand mehr. Der letztere stellt sich aber an dem erst mit Muscarin und dann mit Physostigmin vergifteten Herzen wieder ein, wenn man durch kleine Mengen eines muskel lähmenden Giftes, z. B. Apomorphin oder neutrale Kupferoxydlösungen, die Erregbarkeit des Herzmuskels abstumpft und dadurch die Physostigminwirkung beseitigt. Atropin hebt dann schließlich auch diesen Stillstand auf, falls die Muskulatur noch genügend erregbar ist.

Die Erregung der glatten Muskeln verursacht am Darm bis zum heftigen Krampf gesteigerte peristaltische Bewegungen und erzeugt Contractionen des Magens, der Milz, der Blase und des Uterus, die durch nervenlähmende Gaben von Atropin nicht beeinflusst werden. Die Erscheinungen dieser Physostigminwirkung sind Würgen, Erbrechen, Durchfälle und Harnentleerung.

Wenn man in passender Weise, z. B. durch vorsichtige Injection in das Blut, Tieren, am besten Katzen, nacheinander Muscarin, Atropin und Physostigmin beibringt, so sieht man am Darm erst heftige peristaltische Bewegungen und krampfartige Contractionen, dann nach Atropin völlige Erschlaffung und schließlich durch das Physostigmin wieder einen neuen Krampf auftreten.

Die durch Physostigmin sowie durch Muscarin hervorgerufenen, stärkeren Darmbewegungen werden durch elektrische Reizung der in

den Nebennieren verlaufenden Hemmungsfasern vollständig unterdrückt. Erst wenn nach größeren Gaben der beiden Gifte statt der Bewegungen eine krampfartige Zusammenziehung des Darms eintritt, hört der hemmende Einfluß der Nebennierenreizung auf (Jacobj¹⁾).

Gaben von 0,02 mg bis höchstens 0,15 mg reinen Physostigminsulfats pro kg Tier rufen bei der Einspritzung in das Blut an Hunden, Katzen und Kaninchen in gleicher Weise ganz sicher verstärkte Darmperistaltik und Kotentleerungen hervor, ohne daß sich an anderen Organen Wirkungen bemerkbar machen (Heubner).

Auch an Menschen stellen sich in manchen Fällen nach der subcutanen Einspritzung von 0,015 mg Physostigminsulfat pro kg Körpergewicht verstärkte Darmbewegungen und Stuhlentleerungen ein, ohne andere Erscheinungen als leichte Nausea. Doch darf diese Gabe nicht überschritten werden, weil sonst leicht unangenehme Erscheinungen, wie Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Hitzegefühl, Schweiß, hinzukommen (Heubner). Es scheint, daß die Stuhlentleerungen nur dann sicher und ohne andere Erscheinungen eintreten, wenn der Darm die normale Erregbarkeit hat, die Anregungen zur Peristaltik aber fehlen. In solchen Fällen könnten diese durch das Physostigmin hervorgebracht werden, falls die Anwendung von Abführmitteln durch Mund und Magen aus irgend einem Grunde, z.B. bei Bewußtlosen und kleinen Kindern, Schwierigkeiten macht.²⁾

Am Auge bringt das Physostigmin, indem es den Sphincter Iridis und Tensor Chorioideae zu krampfhafter Contraction veranlaßt, Pupillenverengerung und Accommodationskrampf hervor. Die Pupille läßt sich aber durch dieses Myoticum selbst an Katzen nicht bis zur Berührung der Irisränder verkleinern, wie es durch subcutane Injection von Muscarin an diesen Tieren leicht zu erreichen ist. Wahrscheinlich wirkt dem Sphincter ein selbständiger Dilatator entgegen.

Die gleiche Reihenfolge entsprechender Veränderungen wie am Darm wird auch am Auge durch die drei genannten Gifte hervorgebracht, und zwar erst durch Muscarin Verengerung der Pupille und Krampf der Accommodation, dann durch Atropin Erweiterung der ersteren und Lähmung der letzteren und schließlich durch Physostigmin wieder Verengerung und Krampf.

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **29**. 201. 1891.

2) Vergl. Heubner, a. a. O. oben S. 195.

Das Physostigmin macht auch die atropinisierte Pupille enger, weil es die Irismuskeln erregt, die durchmäßige Gaben von Atropin nicht gelähmt werden. Ebenso erweitert das letztere in der Regel die durch Physostigmin enger gemachte Pupille, indem es durch Lähmung der Oculomotoriusendigungen den gewöhnlichen, vom Gehirn ausgehenden und die Verengung verstärkenden Tonus beseitigt.

Eigentümlich ist die durch das Physostigmin bewirkte Steigerung der Drüsensekretionen, die Vermehrung des Schleims, Speichels, der Tränen und des Schweißes. Man kann wohl annehmen, daß es sich hier um eine direkte Erregung der vielleicht contractilen Drüsenzellen handelt. Damit ließe sich die Tatsache in Einklang bringen, daß auch an der atropinisierten Unterkieferdrüse durch Physostigmin Speichelfluß entsteht. Die Beobachtung, daß das Calabarextract die durch Atropin gelähmten Endigungen der Speichelnerven wieder erregbar macht (Heidenhain¹⁾), ist in derselben Weise zu erklären, wie der oben (S. 196) erwähnte, scheinbare Antagonismus zwischen Physostigmin und Curarin.

Das **centrale Nervensystem** wird in allen seinen Teilen von dem Physostigmin sehr rasch gelähmt und der Tod infolge des Respirationsstillstandes unter den Erscheinungen einer acuten Erstickung herbeigeführt. Der allgemeinen Lähmung geht bei manchen Tierarten, namentlich Katzen, aber auch bei Kaninchen, eine hochgradige Aufregung und Schreckhaftigkeit voraus, die sich in ungestümem Hin- und Herrennen kund gibt. Bei schweren, aber nicht in wenigen Minuten zum Tode führenden Vergiftungen kommen regelmäßig Krämpfe vor, die bei Hunden vollkommen epileptischen Anfällen gleichen und nicht von der heftigen Dyspnoe abzuhängen scheinen. Wenn Meer-schweinchen durch das Brown-Séquardsche oder Westphalsche Verfahren zu epileptiformen Krämpfen disponiert sind, so stellen sich diese Anfälle nach mäßiger Physostigminvergiftung in den nächsten Tagen in ungewöhnlich großer Zahl ein (Harnack und Witkowski). Auf Grund dieser gefährlichen Wirkungen auf das Centralnervensystem muß jede Hoffnung, mit dem Physostigmin bei der Behandlung des centralen Nervensystems einen günstigen Erfolg zu erzielen, aufgegeben werden.

1) Heidenhain, Pflügers Arch. 5. 309. 1872; 9. 335. 1874.

Die tödlichen Gaben bei subcutaner Application betragen für das reinste Physostigmin bei Hunden nicht über 0,5 mg pro kg Körpergewicht, bei Kaninchen nicht unter 2 mg. Gaben von 1,5 mg pro kg werden von diesen Tieren ohne Lebensgefahr vertragen. Bei der direkten Einspritzung in das Blut werden Kaninchen durch 0,4 mg, Katzen schon durch 0,25 mg pro kg Tier in wenigen Minuten getötet. Gewöhnung tritt nicht ein.

An Fröschen bringen 5 mg Physostigmin Rückenkrümmung mit Schrei reflex und völlige Lähmung, größere Gaben, 15 mg, auch Convulsionen hervor.

Von den Wirkungen auf periphere Organe lassen sich nur die am Auge sicher und ohne alle Gefahr hervorrufen. Ihre Bedeutung besteht einmal in der Pupillenverengung und dem Accommodationskrampf, der bei lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Apparate gleichsam als gymnastisches Mittel verwendet werden könnte. Dann aber erfahren im Innern des Auges auch die Muskeln der Gefäße eine Erregung. Die letzteren werden dadurch enger, und es treten ganz veränderte Circulationsverhältnisse im Auge ein, die auf die Ernährungsvorgänge im letzteren von dem größten Einfluß sein können. Die nächste Folge ist eine Abnahme des intraocularen Druckes. Von dieser Gefäßwirkung müssen die günstigen Erfolge abgeleitet werden, die bei der Behandlung des acuten Glaukoms zuerst von Laqueur (1876) beobachtet sind. Pilocarpin, Muscarin und Arecolin, die keinen Einfluß auf die Gefäße haben, sind für diesen Zweck unbrauchbar. Auch für die Verengung der Pupille eignet sich das Physostigmin weit besser als jene Alkaloïde, weil die Wirkung eine längere Dauer hat.

Physostigminum salicylicum, salicylsaures Physostigmin. Farblose oder schwach gelbliche, in 85 Wasser lösliche Kristalle. Die Lösung nimmt bald eine rote, später braune Färbung an und verliert anfangs wenig, allmählich mehr an Wirksamkeit. Eine geringe Verunreinigung mit tetanisierenden Alkaloïden (vergl. oben S. 196) ist für die Anwendung in der Augenheilkunde nicht störend. Von Ophthalmologen wird das Physostigmin häufig noch Eserin genannt, was unberechtigt ist, da ersterer Name die Priorität hat. Gaben 0,001!, täglich bis 0,003!

20. Gruppe des Apomorphins.

Das Apomorphin, welches von Mathiessen und Wright (1870) zuerst rein dargestellt und auf seine Wirkungen geprüft wurde, entsteht aus dem Morphin unter der Einwirkung von concentrirter Mineralsäure durch Abspaltung von Wasser. Es

hat keine narkotischen Wirkungen mehr, sondern verursacht an Säugetieren anfangs eine hochgradige Erregung und darauf eine Lähmung des Gehirns und der Medulla oblongata und wirkt außerdem lähmend auf die quergestreiften Muskeln.

An Fröschen wird die Muskelerregbarkeit nach Gaben von 0,5–5,0 mg vermindert, nach 10 mg gänzlich vernichtet, ohne daß hernach Totenstarre eintritt. Ähnlich verhält sich der Herzmuskel. An Säugetieren ist diese Muskelwirkung nicht mit Sicherheit festzustellen, und es treten ausschließlich die Veränderungen der Gehirn- und Medullarfunktionen in den Vordergrund, die Erregungserscheinungen namentlich bei Kaninchen, welche nach 5–10 mg heftige Unruhe, Aufregung und große Schreckhaftigkeit zeigen, besonders bei Berührung, Lärm und anderen Eindrücken auf die Sinnesorgane. Daneben stellt sich ein lebhafter Trieb zu spontanen Bewegungen ein, der die Tiere zu fortwährendem Hin- und Herlaufen, zu Sprüngen gegen die Wand und zum Benagen der Gegenstände veranlaßt, die in ihre Nähe kommen (Harnack¹⁾).

Der Tod erfolgt bei diesen Tieren erst nach 10–20 mg durch Erstickung, indem das Respirationcentrum nach der anfänglichen Erregung, welche ihren Ausdruck in der Steigerung der Atemfrequenz findet, später einer Lähmung unterliegt. Dem Tode gehen Lähmungserscheinungen und heftige Convulsionen voraus. Letztere treten zu einer Zeit auf, in der die Respirationsstörungen noch nicht so weit gediehen sind, um die Annahme von Erstickungskrämpfen zu rechtfertigen.

Ähnliche Erregungszustände werden bei Katzen und Hunden beobachtet. Doch treten bei den letzteren die Convulsionen erst nach der Injection von 0,5–0,6 g Apomorphin in das Blut auf.

Bevor aber nach größeren Mengen des Alkaloïds alle diese Wirkungen und die davon abhängigen Erscheinungen sich geltend machen, wird durch weit kleinere Gaben als einziges Symptom der Apomorphinwirkung **Erbrechen** herbeigeführt, das mit allen seinen charakteristischen Begleiterscheinungen sich ganz regelmäßig bei Menschen und bei allen Tieren einstellt, die überhaupt diesem Vorgange unterworfen sind²⁾).

An Hunden erfolgt das Erbrechen nach subcutaner Ein-

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 2. 254. 1874.

2) Vergl. V. Siebert, Unters. üb. die physiol. Wirk. des Apomorphins. Diss. Dorpat. 1871.

spritzung von 0,5—1,0 mg Apomorphinhydrochlorid in 2—3 Minuten, bei erwachsenen Menschen nach 5—10 mg selten später als innerhalb 15 Minuten. Bei Kindern in den ersten Lebensjahren genügen 0,5—2,0 mg.

Dem Eintritt des Erbrechens geht der Symptomencomplex voraus, der durch die Nausea charakterisiert ist: Übelkeit, ein Gefühl von Abspannung, Erschlaffung und Schwäche der Muskelkraft, die Empfindung ausbrechenden Schweißes oder ein leichtes Hitzegefühl, vermehrte Speichel- und wohl auch Schleimabsonderung und unmittelbar vor dem Erbrechen eine starke Vermehrung der Pulsfrequenz. Bei Gaben, welche rasch Erbrechen herbeiführen, erreichen diese Erscheinungen nur einen geringen Grad. Kleine Gaben, nach denen es nicht zum Erbrechen kommt, verursachen längere Zeit andauernde Übelkeit, Muskeler schlaffung, Vermehrung der Sekretionen und Abnahme der Pulsfrequenz.

Solche nauseaosen Gaben aller Brechmittel werden als sogenannte Expectorantien in Lungenkrankheiten, insbesondere bei Bronchialkatarrhen angewendet, um die Entleerung zähen Schleims durch Husten und Räuspern zu erleichtern. Dadurch wird der Hustenreiz gemildert und der kranken Schleimhaut die zu ihrer Heilung erforderliche Ruhe verschafft. Diese expectorierende Wirkung hängt jedenfalls mit der Vermehrung der Sekretionen mit Einschluß der Schleimsekretion und wahrscheinlich auch mit einer Erschlaffung der Bronchialmuskeln zusammen.

Alle die genannten Nauseaerscheinungen gehen jedem, durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufenen Brechakt voraus und entstehen bei jedem Anlaß, der zu Erbrechen führen kann. Sie sind daher nicht als direkte Wirkungen der Brechmittel auf die Drüsen oder auf andere Organe aufzufassen, sondern haben, wie das Erbrechen selbst, im Centralnervensystem ihren Ursprung.

Die vor dem Eintritt des Erbrechens besonders an Hunden auffällige Steigerung der Pulsfrequenz muß von einer durch den Brechakt bedingten Erregung der pulsbeschleunigenden Nerven abhängig gemacht werden, weil auch in diesem Falle, wie bei der Reizung jener Nerven, die Zunahme der Pulszahlen von keinerlei Veränderungen des Blutdrucks begleitet ist.

Daß das Erbrechen nach Apomorphin der Erregung centraler Gebiete seinen Ursprung verdankt, kann mit Sicherheit angenommen

werden. Es ist der erste, man könnte sagen zarteste unter den Erregungszuständen, in welche später ausgedehntere Gebiete des Centralnervensystems versetzt werden. Man wird dabei an die Tatsache erinnert, daß der Reflexreiz, welcher beim Kitzeln des Gaumens entsteht, Erbrechen erzeugt, während energische Eingriffe auf diese Gegend des Rachens oft unwirksam bleiben.

Unterstützt wird diese centrale Wirkung, welche das Erbrechen herbeiführt, dadurch, daß das Apomorphin, wie Versuche am ausgeschnittenen, überlebenden Hundemagen lehren, auch direkt die automatischen Centren dieses Organes erregt und Contraction desselben hervorruft (Schütz¹⁾).

Als Brechmittel verdient das Apomorphin vor dem Brechweinstein, dem Emetin oder der Ipecacuanha und auch vor dem Kupfersulfat den unbedingten Vorzug, weil es sich subcutan anwenden läßt, ohne an der Injectionsstelle Entzündung zu erzeugen, wie es die genannten Mittel so leicht tun. Auch erfolgt die Wirkung sehr rasch, und zwar nach verhältnißmäßig kleinen Mengen, während die gefahrdrohenden Erscheinungen erst nach weit größeren Gaben eintreten. Die therapeutische Bedeutung des Erbrechens oder des Brechakts zu erörtern, ist nicht die Aufgabe der Arzneimittellehre.

Wie in anderen Fällen, können auch die durch das Apomorphin hervorgerufene Nausea und das Erbrechen gelegentlich schlimme Folgen haben, welche namentlich bei Kindern in Collapszuständen bestehen. Das Mittel selbst ist daran unschuldig, denn daß dabei eine direkte Muskelwirkung, wie sie nur an Fröschen beobachtet ist, im Spiele sein sollte, erscheint im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Mehrere in der Quebrachorinde enthaltene Alkaloïde, namentlich Quebrachin, Aspidosamin, Quebrachamin und Aspidospermin, stimmen hinsichtlich ihrer Wirkungen in vieler Beziehung mit dem Apomorphin überein (Harnack und Hoffmann²⁾). Sie erzeugen an Säugetieren Erregungszustände des Centralnervensystems und Respirationslähmung, an Fröschen außerdem Muskel- und Herzlähmung. Erbrechen tritt nur nach Aspidosamin ein, aber selbst an Hunden erst nach 30 mg. Die übrigen Alkaloïde verursachen dagegen auch nach großen Gaben an Hunden bloß ein hochgradiges Nausea-Stadium mit allen seinen oben angegebenen charakteristischen

1) Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21**. 341. 1886.

2) Harnack u. Hoffmann, Ztschr. f. klin. Med. **8**. 471. 1884.

Erscheinungen und können daher mit Vorteil als Expectorantien dienen. Außerdem kommt in dyspnoischen Zuständen, gegen welche die Quebrachorinde hauptsächlich empfohlen wurde, vielleicht auch die Verminderung einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der Respirationscentren in Betracht (Harnack und Hoffmann).

Apomorphinum hydrochloricum, salzsaures Apomorphin, Apomorphinhydrochlorid. In Wasser lösliche, grauweiße Kristalle. Die Lösung wird bald grün und bei längerem Stehen fast schwarz, ohne dadurch an Wirksamkeit wesentlich einzubüßen. Gaben als Brechmittel subcutan 0,005—0,02!, täglich bis 0,06! Bei Kindern 0,0005—0,002. Als Expectorans innerlich 0,001—0,002 alle 2—3 Stunden. Nur in Lösungen.

21. Gruppe des Emetins.

Das Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (Kunz, 1887), der wirksame Bestandteil der Ipecacuanha, ist ein amorphes oder nur schwer kristallisierendes (Podwyssotzki, 1879), farbloses, aber am Lichte sich schnell gelb oder braun färbendes Alkaloid, das keine deutlich kristallisierenden Salze liefert. Praktisch kann es nicht verwendet werden, weil es beim Aufbewahren nicht nur jene Dunkelfärbung annimmt, sondern unter teilweisem Verlust seiner Wirksamkeit auch eine Zersetzung erleidet.

Ein zweites in der Ipecacuanha vorkommendes Alkaloid, das Cephaëlin, welches ebenfalls Erbrechen bewirkt, unterscheidet sich von dem Emetin dadurch, daß es aus seiner Lösung in Natronlauge nicht in Äther übergeht.

Die Ipecacuanha wurde ursprünglich als Brechmittel angewendet, später in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Magens und Darmkanals, unter anderem auch bei Durchfällen und gegen die Ruhr, gebraucht und dient gegenwärtig nur noch als Expectorans.

Das Emetin hat zuerst Podwyssotzki¹⁾ rein dargestellt und auf seine Wirkungen geprüft.

Gaben von 5—10 mg Emetin verursachen zunächst Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge und der einzelnen Ventrikelcontractionen des Froschherzens und führen schließlich Stillstand des letzteren im erschlafften und deshalb diastolischen Zustande mit Verlust der Erregbarkeit herbei. Doch kann nach diesen Mengen noch Erholung der Tiere erfolgen. Größere Gaben, von 10 mg aufwärts, lähmen an Fröschen zugleich das centrale Nervensystem und vermindern die Leistungs-

1) Podwyssotzki, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **11**. 231. 1879.

fähigkeit der Muskeln, ohne indessen ihre Erregbarkeit bis zum Eintritt des Todes der Tiere zu vernichten.

An Menschen und solchen Säugetieren, bei welchen Erbrechen eintritt, verursachen das Emetin und die Ipecacuanha wie andere Brechmittel zuerst Nausea mit ihren Begleitscheinungen, dann Erbrechen, dem sich leicht Durchfälle anschließen, und zuletzt tiefgreifende Veränderungen an der Darmschleimhaut und in anderen Organen.

Das Nausea-Stadium gestaltet sich ganz ähnlich wie nach Apomorphin (vergl. oben S. 202), doch hält es unter den gleichen Bedingungen weit länger an, weil das Emetin langsamer als das Apomorphin resorbiert, aber auch länger im Organismus zurückgehalten wird. Aus diesem Grunde verdient das Emetin in Form der Ipecacuanha als Expectorans den Vorzug vor dem Apomorphin, denn seine Wirkung kann leichter über einen größeren Zeitraum in gleichmäßiger Weise ausgedehnt werden, während die des Apomorphins rasch vorübergeht.

Bei Anwendung der Ipecacuanha kann bis zum Eintritt des Erbrechens eine Stunde und mehr vergehen, während es sich nach Apomorphin zuweilen schon in wenigen Minuten und selten später als nach einer Viertelstunde einstellt. Da in manchen Fällen gleichzeitig mit dem Erbrechen auch Durchfälle auftreten, so ist die Ipecacuanha kein zweckmäßiges Brechmittel und kann in dieser Beziehung als veraltet angesehen werden. Über das reine Emetin liegen an Menschen keine Erfahrungen vor.

Über das Zustandekommen des Erbrechens ist man noch im Unklaren. Die Ansicht, daß es durch Erregung peripherer, centripetalleitender Nerven der Verdauungsorgane auf reflectorischem Wege ausgelöst wird, hat mehr für sich, wie die Annahme, daß central gelegene Teile, etwa ein Brechcentrum, in Erregung versetzt werden.

Die schwersten Grade der Vergiftung durch Ipecacuanha kommen an Menschen kaum vor, weil große Gaben des Giftes durch Erbrechen entleert werden, bevor sie zur vollen Wirkung gelangen. An Säugetieren, namentlich an Hunden, entwickeln sich bei jeder Art der Application von Emetin allmählich heftige Darmerscheinungen, bestehend in einfachen oder blutigen Durchfällen, mit Schwellung, Rötung und Ekehymosierung der Schleimhaut, ähnlich wie bei der

Vergiftung mit Arsen-, Platin-, Gold-, Antimon- und Eisenverbindungen und mit Sepsin. Auch die Lungen befinden sich häufig, besonders bei Kaninchen (Duckworth, 1869), im Zustande hochgradiger Congestion, ödematöser Infiltration und roter Hepatisation.

Solche Verbindungen müssen als Capillargifte aufgefaßt werden, da sie ohne Entzündung, also ohne allgemeine nutritive Reizung der Gewebe hervorzurufen, in eigenartiger, „spezifischer“ Weise die Capillarwandungen derartig verändern, daß sie erschlaffen, und infolgedessen die Capillaren enorm erweitert und mit Blut überfüllt werden. In den höheren Graden dieser Veränderung transsudiert seröse Flüssigkeit durch die Wandung.¹⁾

Bei subcutaner oder intravenöser Injection erfolgt der Tod durch Herzlähmung; bei Katzen nach 0,09–0,1 g Emetin subcutan und schon nach 0,02–0,05 intravenös. Vorher aber sinkt die Blutdruckkurve fast auf die Nulllinie herab, während die einzelnen Pulse ähnlich wie in der Chloroform- und Chloralhydratnarkose (vergl. oben S. 28 und 42) sich 50–60 mm über der Abscisse erheben (Podwyssotzki). Es werden also die Gefäße oder vielmehr die Capillarwandungen früher gelähmt als das Herz, ganz in derselben Weise, wie man es bei den oben genannten Metallvergiftungen beobachtet, welche die gleichen Darmerscheinungen hervorbringen.

Die Ipecacuanha und das Emetin, wenigstens das unreine, wirken auch entzündungserregend. Bei subcutaner Injection entstehen leicht Abscesse, in Salbenform auf die Haut gebracht Pusteln, an den Schleimhäuten Reizung und Entzündung, z. B. an der Conjunctiva und der Bronchialschleimhaut, wenn verstäubte Ipecacuanha hineingelangt.

Die Frage, ob die Ipecacuanha bei gewissen Darmleiden vielleicht infolge ihres Einflusses auf die Capillaren durch Veränderung der Ernährungsverhältnisse der Darmschleimhaut in der Tat nützlich werden kann, wie man früher angenommen hat, läßt sich zur Zeit auf Grund von direkten Erfahrungen nicht beantworten, erscheint aber von vornherein nicht unwahrscheinlich.

1. **Radix Ipecacuanhae**, Ipecacuanha, Brechwurz. Die Wurzeläste von *Uragoga Ipecacuanha* (*Psychotria Ipecacuanha*, *Cephaëlis Ipecacuanha*). Gaben als Brechmittel 1,0 alle 10–15 Minuten, in Pulvern; als Expectorans im Aufguß 1:200, eßlöffelweise, 2–3 stündlich,

1) Vergl. die Capillarveränderungen weiter unten beim Gold.

2. **Vinum Ipecacuanhae**, Brechwein. Ipecacuanha 1, Xereswein 10. Gaben 0,2—0,5 oder 5—15 Tropfen, 2—3 stündlich.

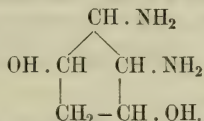
3. **Sirupus Ipecacuanhae**. Der Auszug aus 1 Ipecacuanha auf 100 Sirup. Gaben als Expectorans 1—2 Teelöffel, 2—3 stündlich.

22. Gruppe des Sepsins.

Das Sepsin entsteht in faulenden Stoffen, Hefe, Blut, Fleisch u. a. durch bakterielle Tätigkeit. Fornet und Heubner¹⁾ ist es gelungen, das Sepsin in einer, von ihnen *Bacterium sepsinogenes* genannten Bakterienart nachzuweisen. Vielleicht wird es auch von *Proteus vulgaris* gebildet. Es fand sich einmal in anscheinend unverdorbenem, wurstartigem württembergischen Schwartenmagen, nachdem dieser längere Zeit im pharmakologischen Institut zu Straßburg aufbewahrt worden war. Die praktische Bedeutung des Sepsins liegt darin, daß es zu der Form von Fleisch-, Wurst- und Fischvergiftung Veranlassung gibt, welche durch heftige, gastroenteritisartige Magen- und Darmerscheinungen gekennzeichnet ist.

Als Sulfat in kristallisierter Form wurde es zuerst 1868 erhalten. Neuerdings hat es Faust²⁾ ebenfalls als Sulfat in etwas größerer Menge rein dargestellt, analysiert und pharmakologisch genauer untersucht.

Das **Sepsin** ist eine stark alkalisch reagierende, in Wasser in allen Verhältnissen lösliche Base von der Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2O_2$ oder $C_5H_{12}N_2O_2$ und hat im letzteren Falle wahrscheinlich die Constitution:



Das in Wasser ebenfalls äußerst leicht lösliche Sulfat bildet farblose, verfilzte Nadeln und ist in Alkohol kaum löslich. Bei wiederholtem Eindämpfen seiner wäßrigen Lösungen auf dem Wasserbade wird es unwirksam, indem es in Pentamethyldiaminsulfat, $C_5H_{14}N_2$ (Parasepsin, Cadaverin), übergeht. Die freie Base verliert ihre Wirksamkeit schon, wenn ihre wäßrigen Lösungen wiederholt im Vacuumexsiccator eingetrocknet werden.

Die Wirkungen lassen sich leicht und sicher nur an Hunden bei der Einspritzung des Giftes in das Blut hervorrufen, weil es bei der Einführung in den Magen durch Erbrechen entleert wird, bevor andere Wirkungen eingetreten

1) Fornet und Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 176.

2) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 248. 1904. Literatur.

sind. An anderen Tierarten sind die Darmerscheinungen wenig ausgesprochen.

Bei der Einspritzung von 2,5–2,8 mg Sepsinsulfat, entsprechend 1,4–1,6 mg der freien Base, pro kg Körpergewicht in die Vene erfolgen meist schon während der Einspritzung Beschleunigung und Vertiefung der Respiration, Erbrechen, wahrnehmbare Verstärkung der Darmperistaltik und Entleerung normalen Kotes. Dann entwickeln sich allmählich die schweren Erscheinungen: Erbrechen, Durchfälle, Tenesmen; nach 2–3 Stunden stellen sich bei andauernder Seitenlage und anscheinend intactem Sensorium unter heftigen Tenesmen und Zeichen von Schmerz blutige Durchfälle ein, durch welche später fast reines Blut entleert wird; Atmung tief und frequent, schließlich Coma und Tod ohne Krämpfe.

Magen und Darm zeigen bei der Sektion hochgradige Capillarhyperämie und Ekchymosen. In der Regel sind der Pylorusteil des Magens, das Duodenum und Rectum am stärksten, der mittlere Teil des Dünndarms am wenigsten betroffen. Die Peyerschen Plaques, die nach Ricin am stärksten angegriffen werden, zeigen nur geringe Veränderungen.¹⁾

Bei etwas längerem Verlauf findet man beginnende Geschwürsbildungen im Darm, zuweilen auch Ekchymosen in der Lunge, der Leber und im Endocardium; die sehr blutreiche Milz ist nicht selten mit hämorrhagischen Infareten durchsetzt.

Nach sehr großen Gaben Sepsin kann der Tod 10–15 Minuten nach der Injection erfolgen. Dann zeigen Magen- und Darmschleimhaut nur mäßige Hyperämie ohne Ekchymosen. Ein Füllen starb unmittelbar nach der Injection von 10 mg Sepsinsulfat in die Vene. Der Tod wird also in solchen Fällen unabhängig von der Darmwirkung durch eine Lähmung des Centralnervensystems herbeigeführt.

Diese schon während der Einspritzung beginnende Wirkung unterscheidet das Sepsin von Grund aus von den sogenannten Toxalbuminen und den von den Bakteriologen als Toxine bezeichneten Bakteriengiften.

Das Sepsin steht in bezug auf seine Wirkungen am nächsten dem Emetin, Arsen und anderen Capillargiften. Es verursacht wie diese an den Schleimhäuten, namentlich des Darmkanals, eine

1) Vergl. die farbigen Abbildungen bei Faust a. a. O.

hochgradige Hyperämie, als deren Ursache eine direkte Vergiftung der Wandungen der Capillaren und wohl auch der kleinsten arteriellen Gefäße angesehen werden muß. Alle übrigen Veränderungen des Magens und Darmkanals und die davon abhängigen Erscheinungen sind als Folgen der Capillarhyperämie aufzufassen. Auch die lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem bei großen, rasch wirkenden Gaben haben diese Gifte gemeinsam.

Die Sepsinform der Fleisch-, Wurst-, Fischvergiftung, welche durch die Magen- und Darmsymptome gekennzeichnet ist, darf nicht mit der, Botulismus oder Alantiasis genannten, weit gefährlicheren Vergiftung durch Nahrungsmittel verwechselt werden, bei welcher einzelne Symptome einen atropinartigen Charakter haben.

23. Gruppe des Aconitins.

Diese Gruppe umfaßt die verschiedenen, zum Teil noch ungenügend untersuchten Alkaloide der Aconitum- und Delphiniumarten.

Die Aconitine sind nach Art des Atropins und Cocaïns zusammengesetzte Verbindungen verschiedener, wenig wirksamer Basen (Aconine) mit Essigsäure und mit aromatischen Säuren, namentlich Benzoësäure und Veratrumsäure. Wahrscheinlich gehört das Delphinin auch chemisch zu den Aconitinen. Besonders zu nennen sind folgende hierher gehörige Alkaloide.

1. **Aconitin**, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, in Aconitum Napellus. Es gibt davon eine amorphe und kristallisierte Modification (Duquesnel'sches Aconitin), die hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und pharmakologischen Wirkung vollkommen mit einander übereinstimmen. Beim Kochen mit Wasser zerfällt das Aconitin erst in Essigsäure und Benzoylaconin (Pikroaconitin, Isoaconitin) und das letztere bei weiterem Erhitzen in Aconin, $C_{25}H_{41}NO_9$, und Benzoësäure (Freund und Beck 1894; Dunstan, 1894).

2. **Pseudaconitin** oder Nepalín, $C_{36}H_{49}NO_{12}$, in der Wurzel von Aconitum ferox; kristallinisch. Spaltet sich in Pseudaconin, Essigsäure und Veratrumsäure (3,4-Dimethoxybenzoësäure = Dimethoxyprotocatechusäure).

3. **Indaconitin**, in der Wurzel von Aconitum chasmanthum Stapf (Aconitum napellus, var. hians Br.); kristallisiert. Gibt bei der Spaltung Pseudaconin, Benzoësäure und Essigsäure.

4. **Bikhaconitin**, von Aconitum spicatum Stapf (Aconitum ferox, var. spicatum Br.); kristallisiert. Spaltet sich in Bikhaconin, Veratrumsäure und Essigsäure.

5. **Japaconitin**, $C_{34}H_{49}NO_{11}$, in der Wurzel von Aconitum japonicum; kristallinisch. Zerfällt in Japaconin, Essigsäure und Benzoësäure.

Außerdem kommen noch verschiedene Aconitine in anderen Aconitumarten vor; in dem *Aconitum septentrionale*, einer Varietät von *Aconitum Lycoctonum*, nach Rosendahl (1894) das Lappaconitin, Septentrionalin und Cynoctonin, von denen nur das erstere kristallinisch erhalten wurde.

Im *Aconitum Lycoctonum* finden sich das Lycaconitin und Myoc-tonin (Dragendorff).

6. **Delphinin**, $C_{31}H_{49}NO_7$, in den Samen von *Delphinium Staphis-agria*. Amorphe und kristallinische Modification, welche qualitativ und quantitativ gleich wirken. Das Staphisagrין scheint sich aus dem Delphinin zu bilden.¹⁾ Es entspricht vielleicht den Aconinen.

Das frühere sog. deutsche Aconitin des Handels bestand anscheinend aus einem Gemenge von amorphem Aconitin und Aconin und vielleicht noch anderen Umwandlungsprodukten.

Jede mit völlig reinen, nicht mit den Spaltungsprodukten verunreinigten Aconitinen gewonnene neue Tatsache bestätigt ihre enge pharmakologische Zusammengehörigkeit und beseitigt immer mehr die noch bestehenden Angaben über Differenzen hinsichtlich der Stärke und Eigentümlichkeit ihrer Wirkungen. So konnten Harnack und Mennicke²⁾ die früher angegebenen Unterschiede zwischen dem kristallisierten (Duquesnellschen) Aconitin und dem Japaconitin nicht nachweisen. Auch das Indaconitin und Bikaconitin stimmen nach den Untersuchungen von Cash und Dunstan³⁾ in ihren Wirkungen, abgesehen von kleinen quantitativen Unterschieden, mit den übrigen Aconitinen überein.

Die therapeutische Bedeutung dieser Basen und der Aconitpräparate, welche letztere im achtzehnten Jahrhundert von Störk in den Arzneischatz aufgenommen wurden, ist gegenwärtig zwar keine große, indessen verdienen die Aconitine wegen ihrer außerordentlich großen Giftigkeit, der in neuester Zeit sogar ein Arzt aus Unvorsichtigkeit zum Opfer gefallen ist, eine besondere Beachtung.

An **peripheren Organen** verursachen die Aconitine eine mehr oder weniger heftige Erregung und darauf folgende Lähmung der Endigungen und Endapparate zahlreicher, wenn nicht aller sensiblen, motorischen und sekretorischen Nerven. Ob die einzelnen Alkaloide hinsichtlich dieser Wirkungen erhebliche Unterschiede aufweisen, läßt sich auf Grund der bisherigen lückenhaften Angaben nicht beurteilen.

1) Boehm und Sereck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**, 311. 1876.

2) Harnack u. Mennicke, Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 43.

3) Cash und Dunstan, Proceedings of the Royal Soc. Vol. B. 76. S. 468. 1905.

Mit Fett oder Alkohol in die Haut eingerieben oder in wäßriger Lösung auf die Schleimhäute des Mundes, Rachens, der Nase oder in den Magen gebracht, erzeugen die Aconitine einschließlich des Delphinins, jedoch mit Ausnahme des früheren deutschen Handelspräparates, infolge der Erregung der sensiblen Nervenendigungen ähnlich wie das Veratrin Prickeln und Stechen, Wärmegefühl und schmerzhaftes Brennen an der Haut, bittern und brennenden Geschmack im Munde, unangenehme Sensationen im Rachen, Niesen und Erbrechen. Die beiden letzteren Vorgänge werden durch die sensible Erregung auf reflectorischem Wege hervorgerufen, ebenso Dyspnoe durch Erregung der Endigungen der sensiblen Vagusfasern in der Lunge bei innerlicher Anwendung. Bei letzterer Art der Einverleibung hat man nach Delphinin auch Jucken und Stechen in der Haut beobachtet (Albers, 1858). Merklliche Rötung oder andere Erscheinungen entzündlicher Vorgänge sind an den Applicationsstellen nicht vorhanden.

Nach kurzer Zeit geht die Erregung in eine Lähmung der Nervenendigungen über, die ähnlich wie nach Cocaïn zur Verminderung des Gefühlsvermögens, der Temperatur- und Tastempfindung und anderer Sensationen führt. Hierauf beruhte die Anwendung des Aconitins als schmerzstillendes Mittel bei Neuralgien, das jetzt durch das Cocaïn mindestens überflüssig geworden ist.

Die Vermehrung der Speichelsekretion, der Hautabsonderung bei Fröschen und was sonst von derartigen Wirkungen zur Beobachtung kommt, ist auf eine direkte oder reflectorische Erregung der Speichel- und anderer Drüsenerven zu beziehen.

An Fröschen und an Säugetieren fehlen mehr oder weniger starke fibrilläre Muskelzuckungen niemals. Sie sind von der Erregung der Endigungen der motorischen Nerven abhängig zu machen, die schließlich eine Lähmung wie nach Curarin erfahren, jedoch erst nach dem Eintritt der Lähmung des Centralnervensystems. Die Muskeln selbst werden durch das Gift nicht verändert.

Ein sehr eigentümliches Verhalten zeigt bei der Aconitinvergiftung das Froschherz (Boehm¹⁾). Erst schlägt es infolge der Erregung der motorischen Ganglien rascher und leb-

1) Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

hafter, dann mit beginnender Lähmung der letzteren und bei gleichzeitiger Erregung der Hemmungsvorrichtungen langsamer und in ähnlicher Weise unregelmäßig wie nach Digitalin. Endlich tritt diastolischer Herzstillstand ein, der anfangs durch Atropin aufgehoben wird (S. Ringer, 1880). Im nächsten Stadium beseitigt das letztere den Stillstand nicht mehr, weil die Hemmungsvorrichtungen gelähmt sind und die motorischen Ganglien ihre Funktionsfähigkeit so weit verloren haben, daß sie nicht mehr automatisch Herzcontractionen auszulösen vermögen. Wenn ihnen aber jetzt durch Vagusreizung, wahrscheinlich unter Vermittelung der Acceleransfasern, von außen neue Erregungen zugeführt werden, so fängt das Herz wieder an zu schlagen, bis endlich völliges Absterben desselben erfolgt.

In dieser Aufeinanderfolge lassen sich die Erscheinungen allerdings nur schwierig zuwege bringen, insbesondere weil bei der geringsten Überschreitung der erforderlichen Gaben die Erregungen gar nicht oder nur undeutlich zur Wahrnehmung kommen, die Lähmung dagegen außerordentlich rasch Platz greift.

Der elastische Widerstand des Froschherzmuskels wird im Gegensatz zu der Wirkung der Gifte der Digitalingruppe durch das Aconitin vermehrt, d. h. die Dehnbarkeit vermindert und infolgedessen das Pulsvolumen verkleinert (Durdafi¹⁾).

Das Delphinin wirkt auf das Herz wie die Aconitine; das Staphisagrin dagegen ist ohne Wirkung auf dasselbe.

Auch an Säugetieren sind diese Herzwirkungen nachzuweisen, aber selbst die Herzlähmung tritt gegenüber den Wirkungen auf das Centralnervensystem gewöhnlich wenig deutlich hervor.

Nach kleineren Gaben der Aconitine und in den Anfangsstadien ihrer Wirkung hängt außerdem das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks nicht bloß von den direkten Veränderungen der Herzfunktionen, sondern auch von verschiedenen anderen, bei den einzelnen Aconitinarten wohl etwas wechselnden Einflüssen, insbesondere von Erregungen der centralen Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern ab. So erklärt es sich, daß man bald Pulsverlangsamung ohne Blutdruckerniedrigung (deutsches Aconitin), bald erstere und letztere zugleich (Pseudaconitin), bald wieder Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (Delphinin) beobachtet hat.

Am bloßegelegten Hundeherzen, dessen Bewegungen nach Roy und Adami durch einen „Myocardiographen“ registriert wurden, sah Matthews¹⁾ nach der Einspritzung von Aconitin

1) Durdafi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **25**. 451. 1889.

2) Matthews, Journ. of experim. Medicine. **2**. 593. 1897.

in das Blut Ventrikel und Vorhöfe unabhängig von einander schlagen und fibrilläre Contractionen des Ventrikelmuskels auftreten, Veränderungen, die er von einer Steigerung der Erregbarkeit des Herzmuskels abhängig macht.

Sehr intensiv sind die **Wirkungen der Aconitine auf das Centralnervensystem**. Der Verlauf der Aconitinvergiftung wird bei Säugetieren durch die Wirkung auf die Respirationscentren und ihre Folgen beherrscht. Die auf reflectorischem Wege eingeleitete Dyspnoe (siehe oben) wird durch die direkte Erregung dieser Centren verstärkt und dann durch Lähmung der letzteren Respirationsstillstand und Erstickung unter Convulsionen hervorgebracht. Auch hier können beginnende Lähmung und reflectorische Erregung sich combinieren, wie es von Boehm und Ewers¹⁾ nach Pseudaconitin beobachtet ist. Die Verminderung und das Schwinden der Reflexerregbarkeit, die besonders früh nach Delphinin eintreten, ferner die ebenfalls nach letzterem besonders stark ausgesprochene Lähmung der Gefäßnervencentren, die den Verlust des Gefäßtonus noch vor der Abnahme der Herztätigkeit bedingt, so daß stärkere Pulshebungen das Sinken des Blutdrucks begleiten, weiter die allgemeine Unempfindlichkeit, endlich zum Teil die Convulsionen, die an Fröschen nur in einzelnen Fällen nach Delphinin beobachtet wurden, sind als direkte, von der Erstickung unabhängige Giftwirkungen anzusehen.

Tödliche Gaben der Aconitine sind bei der Einspritzung unter die Haut für 1 kg Tier an Fröschen durchschnittlich 1,0 mg, an Kaninchen und Katzen 0,13 mg²⁾, an Hunden für das ganze Tier 0,5 mg. Gaben von 1,0 mg Pseudaconitin Hunden in die Jugularis injiziert verursachten sofortigen Tod (Boehm und Ewers). Etwas schwächer scheint das Delphinin zu wirken.

Vergiftungen an Menschen durch arzneiliche Aconitpräparate und durch die Wurzelknollen sind nicht sehr selten. Dabei handelte es sich meist um leichtere, nicht tödlich verlaufende Grade derselben. Ein hervorragendes Interesse beanspruchen die bekannten von Busscher³⁾ und von Tresling beschriebenen Fälle, in denen in Winschoten in Holland bei

1) Boehm u. Ewers, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **1**, 385. 1873.

2) Mennicke, Vergleichende Versuche üb. d. Wirksamkeit verschied. Aconitinpräparate. Diss. Halle 1883; Cash u. Dunstan, Proceedings of the Royal Soc. vol. 62. 338. 1898; vol. B. 76. 468. 1905.

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1880. 333 u. 356.

einem Manne nach dem Einnehmen von französischem, kristallisiertem Aconitinnitrat, das vom Apotheker anstatt des früher gebräuchlichen deutschen, amorphen Aconitins verabfolgt worden war, eine schwere Vergiftung auftrat, während der behandelnde Arzt, der von der Arznei genommen hatte, um ihre Unschädlichkeit zu erweisen, sich durch eine Gabe von 3—4 mg eine tödliche Vergiftung zuzog. Der Tod trat nach $4\frac{1}{2}$ Stunden ein. Die hauptsächlichsten Symptome bestanden in allgemeiner, collapsartiger Schwäche, Brennen im Schlund bis zum Magen hin, Schlingbeschwerden, Kopfschmerz, intensives Frostgefühl, Erbrechen, wechselnde Pupillenweite, Convulsionen, Tod bei erhaltenem Bewußtsein durch allgemeine Lähmung.

Bei dem erwähnten Manne traten die ersten Vergiftungserscheinungen, insbesondere starkes Kältegefühl, nach 0,3 mg ein. Nach 1,2 mg erreichte die Vergiftung mit folgenden Erscheinungen einen hohen Grad: Brennen im Schlunde, hochgradiges Kältegefühl, große Schwäche, kalter Schweiß, Erbrechen, Krämpfe, Lähmung des Gehör- und Sehvermögens, erschwertes Atmen. Diese Gaben nahm er 5mal und jedesmal wiederholten sich die genannten Erscheinungen.

Die in früherer Zeit ziemlich zahlreichen empirischen Indicationen für die Anwendung der Aconitpräparate sind gegenwärtig, wenigstens in Deutschland, fast vollständig aufgegeben. Eine rationelle Grundlage für den Gebrauch der Alkaloïde ergibt sich aus ihren Wirkungen vorläufig nicht.

1. *Tubera Aconiti*, Eisenhutknollen; die Wurzelknollen von *Aconitum Napellus*. Gaben 0,03—0,1!, täglich bis 0,3!

2. *Tinctura Aconiti*. Aconitknollen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,1—0,5!, täglich bis 1,5!

24. Gruppe des Veratrins.

In den Veratrumarten finden sich verschiedene Alkaloïde, die zum Teil wenigstens wie die Aconitine aus esterartigen Verbindungen von Basen und Säuren bestehen. Das Protoveratrin zeichnet sich durch seine große Giftigkeit aus und schließt sich auch in bezug auf seine Wirkungen besonders eng an die Gruppe des Aconitins an.

Das **Veratrin**, $C_{37}H_{53}NO_{11}$, findet sich in den Samen von *Veratrum Sabadilla*, kommt dagegen nicht im *Veratrum album* vor; amorphe harzartige Masse. Zerfällt in Veratrumsäure und Verin, $C_{23}H_{45}NO_8$.

Cevadin oder kristallisiertes Veratrin, $C_{32}H_{49}NO_9$, ebenfalls in den Sabadillsamen. Spaltet sich in Methylecrotonsäure und Cevin, $C_{27}H_{43}NO_8$. Es geht leicht in eine in Wasser lösliche und eine unlösliche amorphe Modification über, welche sich ineinander überführen und in das kristallisierte Alkaloid zurückverwandeln lassen (Schmidt und Köppen, 1877).

Das käufliche, auch von der Pharmacopoe vorgeschriebene Veratrin ist ein Gemenge von Veratrin und kristallisiertem und amorphem, löslichem und unlöslichem Cevadin. Diese Bestandteile stimmen in ihren Wirkungen qualitativ und quantitativ anscheinend vollständig miteinander überein (Boehm und Lissauer). Unter Veratrin schlechtweg ist im Folgenden das Gemenge dieser Basen gemeint.

Das **Protoveratrin**, $C_{32}H_{51}NO_{11}$, ist neben dem schwach giftigen Jervin und anderen unwirksamen Alkaloiden in dem Rhizom von *Veratrum album* enthalten, bildet eine kristallisierbare und eine amorphe Modification (Salzberger, 1890) und erreicht an Giftigkeit nahezu die Aconitine.

Die Wirkungen des Veratrins und Protoveratrins betreffen in demselben Sinne wie die der Aconitine einerseits anscheinend ausnahmslos die Endigungen aller sensiblen, motorischen und sekretorischen Nerven und andererseits zahlreiche, insbesondere im Mittelhirn und dem verlängerten Mark gelegene Gebiete des Centralnervensystems. Von den Aconitinen unterscheiden sich diese Alkaloide durch ihre Wirkungen auf die quergestreiften Muskeln, die besonders nach Veratrin sehr eigenartig sind. Eingehende pharmakologische Untersuchungen über das Cevadin oder kristallisierte Veratrin haben Boehm und Lissauer¹⁾, über das Protoveratrin Boehm und Watts Eden²⁾ ausgeführt.

Alle genannten nervösen Gebiete versetzen die beiden Alkaloide anfänglich in eine entweder scharf hervortretende oder nur angedeutete Erregung und lähmen sie darauf rasch und vollständig. Unter allen Gehirnfunktionen werden Empfindung und Bewußtsein direkt am wenigsten betroffen, wie das auch die mit kristallisiertem Veratrin ausgeführten Versuche ergeben haben (Boehm und Lissauer).

Die kleinste tödliche Gabe des kristallisierten Veratrins beträgt für Frösche 0,5—1,0 mg, für Kaninchen pro kg Körpergewicht 2,5 mg (Lissauer, 1887), die des Protoveratrins für Frösche 0,1—0,5 mg, für Kaninchen pro kg Körpergewicht 0,1 mg. Das Protoveratrin ist also für letztere Tierart 25 mal giftiger als das Veratrin (Watts Eden).

1) Lissauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **23**. 36. 1887.

2) Watts Eden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **29**. 440. 1892.

Unter den **peripheren Organen** sind es die quergestreiften Muskeln, deren Verhalten bei der Veratrinvergiftung viel Eigentümliches bietet und deshalb besondere Beachtung auch seitens der Physiologen gefunden hat.

Frösche, welche mit 0,05—0,10 mg Veratrin vergiftet sind, zeigen in der Ruhe keine besonderen Erscheinungen. Beim Anreiz zu Bewegungen erfolgt die Streckung rasch wie im normalen Zustande, die Beugung, das Anziehen der gestreckten Gliedmaßen an den Rumpf, dagegen erfordert eine verhältnißmäßig lange Zeit. Wenn von dem schwach vergifteten Frosch Reihen von Bewegungen ausgeführt werden, so erfolgen diese langsam und erscheinen ungeschickt, steif und ungeordnet. Diese eigenartigen Bewegungsstörungen und Contracturen an den mit Veratrin vergifteten Fröschen hat zuerst v. Bezold (1866) beschrieben.

An isolierten Muskeln namentlich von Fröschen, aber auch von Kaninchen ist dann diese Veratrinwirkung eingehend untersucht worden. Ihr Sitz ist die contractile Muskelsubstanz selbst, denn sie kommt durch elektrische Reize ebensogut am nervenlosen Ende des Sartorius als an nervenhaltigen Muskeln zustande (v. Bezold, 1867), auch wenn diese curarisiert sind (Prevost, 1867; Fick und Boehm, 1872). Durch das Curare wird die Veratrincurve nicht verändert (Buchheim und Eisenmenger, 1869).

Die Formen der Zuckungscurve bei momentanen Einzelreizen können sich sehr mannigfaltig gestalten¹⁾. Doch lassen sich nach v. Bezold und nach Fick und Boehm drei Grundformen unterscheiden:

1. Der Muskel zieht sich rasch bis zum Maximum zusammen und dehnt sich dann anfangs rascher und weiter langsamer wieder aus (rechtwinklige Curve).
2. Nach der raschen Zusammenziehung auf das Maximum folgt unmittelbar darauf eine rasche Wiederausdehnung um ein namhaftes Stück, darauf langsamere nochmalige Zusammenziehung und langsame Ausdehnung (zweigipflige Curve).

1) Vergl. v. Bezold u. Hirt, *Unters. a. d. physiol. Laboratorium in Würzburg*. Leipzig, 1867. 127; Fick u. Boehm, *Verhandl. d. Würzb. physik.-med. Ges.* **3**, 198. 1872. Overend, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.* **26**. 1. 1889; Bottazzi, *Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.* 1901. 377; Mostinsky, *Die Formengesetze der Veratrincurve des Froschmuskels*. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.* **51**. 310. 1904.

3. Anfängliche rasche, dann langsamer werdende Zusammenziehung, hierauf mehr oder weniger langdauerndes Verharren im contrahierten Zustand, schließlich langsame Wiederausdehnung (Curve mit Plateaubildung).

Die Wiederausdehnung kann mehr als 50 mal so lange dauern als die Zusammenziehung (Buchheim und Weyland, 1869). Zwischen diesen Curvenformen gibt es mannigfache Übergänge. Der aufsteigende Schenkel der Curve hat zuweilen einen Höcker, welcher bei verstärkter Reizung sich ausgleicht. Auch die weite Bucht zwischen den beiden Gipfeln der betreffenden Curve wird durch stärkere Reize sowie durch größere Belastung zum Verschwinden gebracht (Overend). Bei fortdauernder Reizung in bestimmten Intervallen entwickelt sich allmählich die zweite Contraction (der zweite Gipfel), wird immer höher und verschmilzt schließlich mit der ersten Contraction (dem ersten Gipfel der Curve). Die zweigipflige Curve entspricht den schwächeren Graden der Vergiftung und ist die Folge einer frequenteren Reizung als die Curve mit einfacher Contraction (Mostinsky).

Overend war durch seine Untersuchungen zu dem Resultat gekommen, daß die zweigipflige Curve bei den Muskeln mit gemischten Fasern davon abhängt, daß die breiten, hellen Fasern der weißen Muskeln mit ihrem schnellen Zuckungsverlauf und den hohen Einzelsuckungen und niedrigen Tetani den ersten Gipfel hervorbringen und daß dann erst die den roten Muskeln angehörenden schmalen, grauen Fasern mit ihrem langsamen Zuckungsverlauf, den niedrigen Einzelsuckungen und hohen Tetani in Contraction geraten und den zweiten Gipfel erzeugen. Doch fanden Carvallo und Weiß (1899), daß die zweigipflige Curvenform sowohl an den roten wie an den weißen Muskeln zustande kommt. Bottazzi glaubt „annehmen zu können“, daß die beiden Zusammenziehungen (Gipfel) einerseits durch die quergestreifte, doppeltbrechende Substanz und andererseits durch das Sarkoplasma bedingt werden, indem die erstere reizbarer ist und die schnelleren Bewegungen ausführt, das Sarkoplasma dagegen die langsameren.

Die verlängerte Zuckung des Veratrinmuskels ist kein Tetanus, denn sie hat keinen oscillatorischen Charakter, da mit Hilfe des stromprüfenden Froschschenkels kein sekundärer Tetanus, sondern eine sekundäre Zuckung erhalten wird (Fick und Boehm).

Das Wesen dieser Veratrinwirkung besteht darin, daß bei gesteigerter Erregbarkeit des Muskels jede einzelne Zuckung mit einer größeren Wärmebildung, also mit einem massenhafteren Stoffumsatz als normal verbunden ist. Die Nachdauer der Zusammenziehung im Veratrinzustande beruht daher auf einer größeren Intensität der chemischen Prozesse und nicht auf einer bloßen Verzögerung der Restitutionsvorgänge nach einer gewöhnlichen Contraction (Fick und Boehm). Wie v. Bezold zuerst beobachtet hat, hört die Nachwirkung auf

und der Muskel antwortet für kürzere Zeit auf Einzelreize wieder mit normalen Zuckungen, wenn er vorher zu einer Reihe von Contractionen hintereinander veranlaßt war, die durch Ermüdung wahrscheinlich eine Einschränkung der chemischen Prozesse bedingen.

Das Protoveratrin bringt niemals jene bedeutende Verzögerung der Wiederausdehnung des contrahierten Muskels hervor, wie das Veratrin, und die Muskelcurve zeigt daher keine sehr auffallende Abweichung von der Norm. Dagegen sind beim Beginn einer schwachen Protoveratrinvergiftung, am Frosch nach 0,1—0,3 mg, die absolute Muskelkraft und die Gesamtleistung des Muskels erheblich vermehrt, im weiteren Verlauf der Vergiftung aber stark herabgesetzt. Die Muskeln ermüden bei wiederholten Reizen rascher als die normalen und werden schließlich völlig gelähmt.

In ähnlicher Weise gestalten sich bei Fröschen die Erscheinungen der Veratrinwirkung am Herzmuskel. Die Systole vollzieht sich wie gewöhnlich, der Übergang in die Diastole erfordert relativ viel Zeit (Boehm, 1871).

Dieses lange Verharren in mehr oder weniger contrahiertem Zustande verleiht dem Herzen in vielen Fällen das Aussehen, welches es nach Digitalinvergiftung hat. Diese Ähnlichkeit ist schon zu Anfang der Vergiftung vorhanden. Während die Vorhöfe zu dieser Zeit unverändert fort pulsieren, sinkt die Zahl der Ventrikelcontractionen plötzlich auf die Hälfte herab, und diese selbst werden dabei unregelmäßig und peristaltisch (vergl. Digitalin). Noch ähnlicher der Digitalinwirkung sind die Erscheinungen nach Protoveratrin. Die Pulsfrequenz wird beschleunigt, und nach vorausgehender Peristaltik kommt es zum systolischen Herzstillstand.

Nach größeren Gaben von Veratrin werden die Muskeln von vornherein gelähmt (Köl liker, 1856), namentlich leicht der Herzmuskel der Säugetiere und wahrscheinlich auch die in demselben eingebetteten motorischen Ganglien.

Die Erscheinungen seitens der Drüsen und des Verdauungskanal, die in Absonderung eines schäumenden Sekrets an der Haut von Fröschen, in Speichelfluß, Ekel, Erbrechen, Kolikschmerzen, reichlichen Stuhlentleerungen bei Säugetieren bestehen und ohne Zeichen von Entzündung auftreten, sind in bezug auf ihr Zustandekommen durch Vermittelung von Nerven-, Muskel- oder Drüsenelementen noch nicht genauer untersucht.

Auf die Endigungen der motorischen Nerven der Skelettmuskeln, der Hemmungsfasern des Herzens, der sensiblen

Nerven der Haut und der Schleimhäute und der centripetal leitenden Fasern in der Lunge wirkt das Veratrin erst erregend oder reizend und dann lähmend ein.

Besondere Beachtung verdient unter diesen Wirkungen die Erregung der Empfindungsnerven der Haut, der Zunge, des Rachens, des Magens und der Conjunctiva. Auf der Nasenschleimhaut reizt das Alkaloïd daher zum Niesen, an den Augen ruft es Tränen, auf der Zunge Brennen, im Rachen und Magen Kratzen und prickelnde Empfindungen hervor. Wird es, in einer fettigen Masse verteilt oder in einer alkoholischen Flüssigkeit gelöst, auf die Haut gebracht, so entstehen erst Wärmegefühl und Prickeln, die sich bis zum brennenden und stechenden Schmerz steigern können, ohne daß Rötung oder andere Erscheinungen einer entzündlichen Reizung auftreten. Darauf folgt eine Abstumpfung der localen Empfindung mit einem Gefühl von Kälte und Pelzigsein. Auf Grund dieser Wirkung fand das Veratrin in Salbenform als *locales Anæstheticum* bei Neuralgien, namentlich des Gesichts und der Supraorbitalregion, vielfach Verwendung. Jetzt ist es durch das Cocaïn verdrängt worden. Nach Protoveratrin erfolgt die locale Anästhesie anscheinend ohne vorherige Erregung.

Unter den Wirkungen des Veratrins auf das **Centralnervensystem** treten am Frosch tetanische Krämpfe, am Säugetier heftige Convulsionen und eine Lähmung der Gefäßnerven- und Respirationscentren am schärfsten hervor.

Die Pulsfrequenz und der Blutdruck werden von verschiedenen Seiten her in mannigfacher Weise beeinflusst. Daran beteiligen sich in wechselnder Combination nach Stärke und Aufeinanderfolge hauptsächlich periphere und wohl auch centrale Erregung und darauf folgende Lähmung der Hemmungsvorrichtungen für die Herztätigkeit, ferner früh und stark auftretende, durch centrale Lähmung der Vasomotoren bedingte Gefäßerweiterung und schließlich eine direkte Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels und seiner automatischen Nervencentren.

In derselben Weise gestalten sich die Wirkungen des Protoveratrins. Doch treten an Kaninchen nur zuweilen Convulsionen auf. Bemerkenswert sind Anfälle von Dyspnoe, welche mit regelmäßigen Respirationen abwechselnd stundenlang sich wiederholen können.

Alle diese Wirkungen, insbesondere auch die energische Herabsetzung der Herztätigkeit, führen selbst in ihren schwächeren

Graden an Menschen zu Erscheinungen, die denen entsprechen, welche man in ihrer Gesamtheit als **Collaps** bezeichnet.

Das Zustandekommen des letzteren wird noch besonders dadurch begünstigt, daß das Veratrin wie die eigentlichen Brechmittel, Apomorphin, Emetin und Brechweinstein, in hohem Maße Nausea mit ihren Begleiterscheinungen (vergl. oben S. 202) erzeugt, welche bei kleinen Kindern und schwächlichen Leuten für sich allein Collaps einzuleiten im Stande sind.

Das Veratrin kann daher als ein Mittel angesehen werden, durch welches man einen künstlichen Collaps herbeizuführen vermag. Schwindel, Verdunkelungen des Gesichts, Gefühl allgemeiner Schwäche und Hinfälligkeit, erst Beschleunigung, dann Verlangsamung, sowie Schwäche und Unregelmäßigkeit des Pulses, Übelkeit, Würgen und andere Gastrointestinalsymptome, zuweilen tagelang anhaltendes krampfhaftes Schluchzen (Wachsmuth), Kälte und Blässe der Haut und des Gesichts sind die Erscheinungen, welche man nach wiederholten und sogar nach einzelnen Gaben von durchschnittlich 3 mg essigsaurem Veratrin an Gesunden und Kranken hat auftreten sehen.

Es ist ferner leicht erklärlich, daß die Störung so zahlreicher Funktionen auch eine erhebliche Abnahme der Körpertemperatur herbeiführt. Das kann noch leichter bei Kranken mit hohen Fiebertemperaturen zuwege gebracht werden. Daher hat man das Veratrin früher vielfach als antipyretisches Mittel empfohlen und angewendet, namentlich bei Pneumonie und acutem Gelenkrheumatismus, die selber weniger leicht Collaps erzeugen, als z. B. der Typhus. Die Temperaturherabsetzung, die mit einer starken Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz verbunden ist, gelingt zwar sicher, doch darf nicht vergessen werden, daß es sich dabei vielmehr um die Erzeugung eines künstlichen Collaps als um eine Entfieberung handelt (Wachsmuth, 1863).

Vielleicht ließe sich die Wirkung der Veratrins auf die Muskeln mit Vorteil therapeutisch verwenden, wenn es möglich wäre, sie ohne Gefahr in erheblichem Grade hervorzurufen.

1. Veratrinum, Veratrin. Alkaloidgemenge aus den Samen von *Veratrum Sabadilla* (vergl. oben S. 214 und 215). Bildet mit Säuren leicht lösliche Salze. Gaben 0,002—0,005 !, täglich bis 0,015! In Mixturen, weniger zweckmäßig in Pillen.

2. Rhizoma Veratri, weiße Nieswurz; von *Veratrum album*. Wirksamer Bestandteil Protoveratrin.

3. Tinctura Veratri. Nieswurz 1, verd. Weingeist 10.

25. Gruppe des Colchicins.

In den Samen und wahrscheinlich auch in anderen Teilen der Herbstzeitlose, *Colchicum autumnale*, findet sich eine erst in neuerer Zeit genauer untersuchte kristallisierbare, stickstoffhaltige, den Alkaloiden nahe stehende, aber nicht basische Verbindung, für die der Name **Colchicin** beibehalten worden ist.

Letzteres ist nach den eingehenden Untersuchungen von Jacobj¹⁾ über das Colchicumgift an sich nicht giftig, wird aber durch Oxydation in eine giftige Verbindung übergeführt, welche als Oxydicolchicin aufgefaßt werden muß und in den Extracten und anderen Präparaten sowie in dem unreinen „Colchicin“ des Handels enthalten ist.

Das **Colchicin**, $C_{22}H_{25}NO_6$, kristallisiert in Verbindung mit Chloroform in Form glänzender Säulen, ist in heißem Wasser leicht löslich und spaltet sich beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren in Methylalkohol und Colchicein, ist also der Methyläther des letzteren (Zeisel, 1883 und 1886). Das Colchicein, welches bei den früheren Versuchen zur Reindarstellung des Colchicumgiftes als einziger in dieser Richtung in Betracht kommender kristallisierbarer Bestandteil gewonnen wurde, ist der ebenfalls giftige, saure Acetotrimethylester der stickstoffhaltigen Colchicinsäure (Zeisel, 1888).

Das **Oxydicolchicin**, $(C_{22}H_{24}NO_6)_2O$, findet sich in den Colchicumpräparaten. Ob es schon in der frischen Pflanze und den Samen vorkommt, ist noch nicht bekannt. Es bildet eine völlig amorphe, rotbraun gefärbte Masse, die Lösungsmitteln und Reagentien gegenüber sich im wesentlichen wie das Colchicin verhält. Künstlich kann es durch Einwirkung von Ozon auf trockenes Colchicin dargestellt werden und entsteht auch beim Durchleiten von colchicinhaltigem Blut durch überlebende tierische Organe (Jacobj).

Die früheren pharmakologischen Untersuchungen sind mit Gemengen von kristallisierbarem Colchicin und Oxydicolchicin ausgeführt, die wahrscheinlich auch Colchicein enthielten (Schroff, 1856; Albers, 1856; Harnack, 1874; Roßbach und Schaitanoff, 1876; Roy, 1879 u. a.).

Die Wirkungen dieser Gemenge einerseits und des Colchicins (Laborde und Houdé, 1887; Jacobj, 1890) sowie des Oxydicolchicins andererseits stimmen an Säugetieren qualitativ vollständig mit einander überein.

An Fröschen bleiben Gaben von 50—100 mg reinen Colchicins fast ohne Wirkung, während das Oxydicolchicin schon

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **27**. 119. 1890.

in Mengen von 5 mg an diesen Tieren mehr oder weniger ausgesprochene Krämpfe sowie eine der Veratrinwirkung ähnliche Verzögerung des Verlaufs der Muskelcurve und schließlich durch centrale Lähmung den Tod herbeiführt. In den Versuchen von Harnack¹⁾ mit käuflichem Colchicin schwand auch die Muskeleerregbarkeit an Fröschen, aber erst nach Gaben von 50 mg.

An Warmblütern ist auch das reine Colchicin sehr giftig indem an Hunden schon 1 mg, an Kaninchen 2–3 mg auf 1 kg Körpergewicht den Tod verursachen. Da es an Fröschen ganz unwirksam ist und da seine Wirkungen an Warmblütern vollständig mit denen des Oxydicolchicins übereinstimmen, so folgt aus diesen Tatsachen, daß das an sich ungiftige Colchicin im Organismus der Warmblüter, nicht aber in dem der Frösche in das giftige Oxydicolchicin umgewandelt wird.

An Säugetieren verursachen das Colchicin und Oxydicolchicin in erster Linie heftige **Magen- und Darmerscheinungen** in Form eines Brechdurchfalls. An Hunden und Katzen treten Nausea, Würgen, Erbrechen, Tenesmen und Durchfälle, an Kaninchen nur die letzteren ein.

Diese Erscheinungen hängen von einer hochgradigen Verstärkung der normalen Magen- und Darmbewegungen ab. Atropin hebt dieselben auf. Es handelt sich daher um eine Wirkung auf die nervösen motorischen Gebilde in der Darmwand. Diese werden aber nicht, wie durch das Muscarin, direkt in Erregung versetzt, sondern es wird nur ihre Erregbarkeit gesteigert. Das läßt sich daraus schließen, daß die Contractionen nicht gleichzeitig und nicht mit gleicher Heftigkeit am ganzen Darm auftreten, sondern sich nur dort einstellen, wo die Darmschleimhaut seitens des Darminhalts gerade von einem Reize getroffen wird.

Die Darmschleimhaut zeigt bei Tieren nach dem Tode zuweilen starke Rötung, Schwellung und Ekchymosierung (Roy, 1879; Jacobj). Doch werden diese Erscheinungen, insbesondere auch bei Vergiftungen an Menschen, nach dem Tode nicht selten vermißt.

Zu dem Brechdurchfall, der durch diese Wirkungen auf den Magen- und Darmkanal bedingt wird, gesellen sich allmählich

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 62. 1874.

die Erscheinungen der **Lähmung des Centralnervensystems**. Zuerst werden die Bewegungen der Tiere träge, dann stellt sich Schwäche in den hinteren Extremitäten ein, so daß der Hinterteil des Körpers beim Gehen hin- und herschwankt, weiter werden die Hinterbeine schlaff nachgeschleift, während sich das Tier auf den Vorderbeinen mühsam fortzubewegen sucht. Diese aufsteigende Paralyse ergreift schließlich auch die Vorderbeine. Zu dieser Zeit wird auch die Atmung verändert. Während das Volumen der Atemzüge zunimmt, sinkt ihre Frequenz sehr rasch, bis ein völliger Atemstillstand, zuweilen unter Convulsionen, den Tod herbeiführt.

Schon während der frühen Stadien der Vergiftung macht sich, regelmäßig an Hunden, nicht immer bei Kaninchen, eine Abnahme der Hautsensibilität bemerkbar, die zuweilen rasch in völlige Anästhesie übergeht, so daß die Tiere gegen Nadelstiche und andere Eingriffe ganz unempfindlich werden. Man hat diese Erscheinung von einer Lähmung der peripheren Endigungen der sensiblen Nerven abhängig gemacht, obgleich auf die Oberfläche der Haut gebrachte Colchicinlösungen die Sensibilität nicht alterieren (Roßbach, 1879). Es handelt sich dabei offenbar nur um eine Teilerscheinung der Lähmung der centralen Gebiete des Nervensystems. Dagegen wirkt das Colchicin bei subcutaner Application entzündungserregend (Jacobj).

Eine Wirkung auf das Herz läßt sich, entgegen früheren Angaben, bei Säugetieren nicht nachweisen. Der Blutdruck erscheint auch nach dem Auftreten der allgemeinen Lähmung wenig verändert, und die Gefäßnervencentren sowie die herzhemmenden Vagusfasern behalten ihre Erregbarkeit bei.

Sowohl an Fröschen, als auch an Säugetieren verursacht das Gift die für das Veratrin charakteristische Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungskurve sowie eine raschere Ermüdbarkeit der Muskeln.

Bei der **Vergiftung mit Colchicumpräparaten an Menschen** gestalten sich die Erscheinungen dem Wesen nach wie an Hunden und Katzen. Der Verlauf ist ein langsamer. Zuerst stellt sich, gewöhnlich 2—3 Stunden nach der Aufnahme des Giftes, ein ungemein heftiger Brechdurchfall ein, der zuweilen ohne längere Unterbrechung tagelang anhalten kann, nur daß bald an Stelle des Erbrechens qualvolles Würgen, an die der Durchfälle heftige Tenesmen treten. Diese Erscheinungen hören

schließlich auf, und der Kranke befindet sich im Zustande des Collaps, der zum Teil auf die Erschöpfung infolge des Brechdurchfalls, zum Teil auf eine direkte Lähmung des Centralnervensystems zurückzuführen ist. Außerdem hat man neben mehr zufälligen Symptomen starke über einzelne oder mehrere Glieder verbreitete Muskelzuckungen beobachtet. Bei schweren Vergiftungen scheint Genesung ausgeschlossen zu sein.

Von den geschilderten Wirkungen läßt sich eine rationelle Indication für die **therapeutische Anwendung** des Colchicins und der Colchicumpräparate nicht ableiten. Stoerk (1763) empfahl sie warm als Diureticum gegen Wassersuchten, weil er an sich selbst nach dem Einnehmen von Colchicumhonig Harndrang beobachtete. Diese Anwendung ist in Vergessenheit geraten. Dagegen hat sich der Gebrauch bei rheumatischen und gichtischen Leiden erhalten, obgleich man kein großes Vertrauen mehr darauf setzt. Auch ist die Anwendung nicht ungefährlich, und es sind aus alter und neuer Zeit in der Literatur eine Reihe von Vergiftungen verzeichnet, die durch die arzneiliche Anwendung veranlaßt wurden.

1. Semen Colchici, Zeitlosensamen; von Colchicum autumnale.

2. Tinctura Colchici. Colchicumsamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,3—2,0!, täglich bis 6,0!

3. Vinum Colchici. Colchicumsamen 1, Xereswein 10. Gaben 0,5—2,0!, täglich bis 6,0!

26. Gruppe des Solanins.

Das Solanin ist ein schwach basisches Glykosid, dessen meist amorphe Salze beim Behandeln mit Wasser ihre Säure fast vollständig verlieren. Es kommt in verschiedenen Solanumarten vor, namentlich im schwarzen Nachtschatten (*Solanum nigrum*), im Bittersüß (*S. dulcamara*), in den Tomaten (*S. Lycopersicum*) und in den Kartoffeln. Reichliche Mengen davon scheinen insbesondere die Samenknollen der Kartoffeln zu enthalten.

Das Solanin wirkt local entzündungserregend und nekrotisierend. An den Stellen, wo es subcutan injiziert wird, entstehen leicht Abscesse. Die übrigen Wirkungen betreffen das Blut, den Darmkanal und das Centralnervensystem (Perles¹⁾).

1) Perles, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 26. 88. 1889.

Die Resorption des Solanins erfolgt selbst bei subcutaner Injection nur sehr schwer und langsam. Daher lassen sich seine Wirkungen auf das Centralnervensystem in ausgesprochener Weise nur durch Einspritzung des Giftes in das Blut zur Anschauung bringen.

Die Wirkungen auf das Centralnervensystem führen zu convulsivischen Muskelzuckungen und Krämpfen, die durch eine allgemeine Lähmung abgelöst werden, an der sich die Respiration frühzeitig beteiligt. Der Tod erfolgt im tiefsten Coma und kann durch künstliche Respiration nicht aufgehalten werden, obgleich sich ein direkter Einfluß auf das Herz und die Gefäße nicht nachweisen läßt. An Kaninchen beträgt die tödliche Gabe bei rascher Einspritzung 10—20 mg.

Die Erscheinungen seitens des Darmkanals beschränken sich bei dieser Applicationsweise an Hunden auf Erbrechen und bei Kaninchen auf verstärkte Peristaltik. Um so bedeutender sind die Veränderungen an der Schleimhaut des Dünndarms, die mit Einschluß der Follikel geschwellt und durch Erweiterung und Überfüllung der Gefäße tief rot gefärbt erscheint und mit punktförmigen Ekchymosen bedeckt ist. Im blutgefärbten Darminhalt finden sich abgestoßene Epithelien und ausgetretene Leukocyten.

Ein Zusatz von 0,2—0,3⁰/₀ Solanin in Form einer Lösung von 10⁰/₀ zum Blut bewirkt eine sofortige Auflösung der roten Blutkörperchen, die auch an Tieren bei der Einspritzung des Giftes in das Blut, obgleich nur in mäßigem Grade, zustande kommt und den Übergang von Hämoglobin in den Harn verursacht, welcher auch Eiweiß enthält. Die Nieren finden sich nach dem Tode des Tieres im Zustand einer acuten parenchymatösen Nephritis, die nicht oder wenigstens nicht ausschließlich von dem Durchtritt des gelösten Hämoglobins abhängig gemacht werden kann. Es handelt sich hierbei, sowie bei den entsprechenden Veränderungen an der Darmschleimhaut, offenbar um die Folgen einer entzündlichen Reizung, die von der Ausscheidung des Solanins durch diese Organe bedingt wird.

Bei sehr langsamer Einspritzung in das Blut sind zur tödlichen Vergiftung bedeutend größere Mengen Solanin erforderlich, und der Tod erfolgt erst nach mehreren Stunden, ja sogar erst nach 2 Tagen. Wird das Solanin subcutan eingespritzt, so sind die tödlichen Gaben sogar zehnmal größer,

als bei der raschen Einspritzung in das Blut. Die Einführung des Giftes in den Magen verursacht bei Hunden Erbrechen und bleibt daher ohne weitere Folgen. Wird der Eintritt des Erbrechens durch Unterbindung der Speiseröhre verhindert, so kommt es nach Gaben von 0,4—0,5 g zu Durchfällen, und nach der Tötung der Tiere zeigt die Darm-, aber auch die Magenschleimhaut ähnliche Veränderungen — Schwellung, Rötung, Hämorrhagien —, wie sie nach der Einspritzung des Solanins in das Blut zustande kommen. Nephritis war in diesen Fällen nicht nachzuweisen. Kaninchen sterben nach der Einführung von 0,3 g in den Magen nach etwa 12 Stunden unter den Erscheinungen einer centralen Lähmung.

Die Symptome, welche v. Schroff an Menschen¹⁾ durch Gaben bis zu 0,2 g Solanin erzielte, waren Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Betäubung, geringe Krämpfe in den unteren Extremitäten, kleiner, frequenter Puls, Kratzen im Halse, Heiserkeit, trockene Haut, normale Pupille, Brechreiz ohne Erbrechen, normale Stuhl- und Harnentleerungen. Clarus nahm 0,4 g, wozu starkes Erbrechen, Schweiß und Atembeschwerden eintraten.

Beim Erhitzen mit verdünnten Säuren zerfällt das Solanin in Zucker und Solanidin, welches eine ziemlich starke Base ist und im wesentlichen wie das Solanin wirkt.

Von den Vergiftungen an Menschen mit solaninhaltigen Pflanzenteilen sind nur die Fälle, in denen die Samenknollen der Kartoffelpflanze den Anlaß gaben, auf das Solanin allein zu beziehen. Die Symptome nach dem Genuß der Beeren von *Solanum nigrum* und *Solanum dulcamara* deuten auf die Gegenwart atropinartig wirkender Bestandteile in diesen Pflanzen hin, und solche Bestandteile sind auch in der Tat in denselben von E. Schmidt und Schütte (1891) nachgewiesen.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Massenvergiftungen, welche in Frankreich und in Deutschland bei einer Anzahl von Soldaten infolge des Genusses von Kartoffeln vorkamen und welche auf den Solaningehalt der letzteren bezogen werden müssen.

Nach den eigens zur Aufklärung der Ursache dieser Massenvergiftungen von G. Meyer²⁾ ausgeführten Bestimmungen enthalten gute

1) Üb. Vergiftungen durch Solanin und durch solaninhaltige Kartoffeln an Menschen vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 373. 1895.

2) Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 361. 1895.

reife Kartoffeln im November, Dezember und Januar ungeschält in 1 kg 0,042—0,045 g Solanin, geschält 0,020—0,024 g, später, vom März bis zum Jnni, ungeschält 0,078—0,116 g, geschält 0,040—0,066 g. In jungen unreifen Kartoffeln fand Meyer in 1 kg 0,201—0,236 g, in den Keimen 0,8—5,0 g Solanin. Der Gehalt an letzterem kann in schlechten, kranken Kartoffeln einen hohen Betrag erreichen. Eine Sorte mit Pilzwucherungen durchsetzter Kartoffeln enthielt in 1 kg nicht weniger wie 1,34 g Solanin.

Es erschien von vornherein wahrscheinlich, daß diese Zunahme des Solaningehaltes in den alten und schlechten Kartoffeln von niederen Organismen, speciell von Bakterien, bedingt werde, und die zur Entscheidung dieser Frage von R. Weil¹⁾ auf Veranlassung von Schnell²⁾ ausgeführten Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. Während in 7 Liter Kartoffelwasser, das durch Auspressen zerriebener roher Kartoffeln nach Zusatz der gleichen Gewichtsmenge Wasser erhalten war, kein Solanin nachgewiesen werden konnte, fand Weil in je 6 Liter eines solchen durch Erhitzen sterilisierten Auszuges, nachdem er jede der beiden Portionen mit einer verschiedenen, aus kranken Kartoffeln gezüchteten Bakterienspecies geimpft und zwei Monate hatte stehen lassen, 0,041 und 0,073 g Solanin.

Die gleichen Bakterien bildeten in Bouillon, in der sie sich ebenfalls gut entwickelten, kein Solanin. Aus welcher Substanz das letztere in den Kartoffeln entsteht, ist noch nicht festgestellt.

Die Symptome in jenen Massenvergiftungen stimmen durchgängig mit denen einer an Menschen und Tieren experimentell hervorgerufenen Solaninvergiftung überein. Sie betreffen dementsprechend den Verdauungskanal und das Centralnervensystem und traten ausnahmslos nach dem Genuß teils „neuer“, unreifer, teils alter ausgekeimter Kartoffeln auf. Charakteristisch ist, daß bei der Gesamtheit der Fälle zwar alle Symptome der Solaninvergiftung zur Beobachtung kamen, daß dagegen bei einer größeren oder geringeren Anzahl der Vergifteten einzelne Symptome fehlten. Regelmäßig vorhanden waren Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen und mehr oder weniger heftiger Durchfall, ferner Kolikschmerzen oder wenigstens Empfindlichkeit des Unterleibes, häufig leichte Benommenheit und Schwindel sowie Temperatursteigerung bis zu 39° und darüber mit Pulsbeschleunigung und Schweißausbruch. Nicht selten war das Gesicht congestioniert, die Lippen erschienen leicht bläulich gefärbt. In einem kleineren Teil der Fälle gesellten sich zu diesen Erscheinungen Ohrensausen, Pupillenerweiterung, Licht-

1) Weil, Arch. f. Hyg. **38**. 330. 1900.

2) Schnell, Vergl. Apothekerzeitung 1900. Nr. 16.

scheu und Krämpfe. Von der Vergiftung durch verdorbene Nahrungsmittel, wie Fleisch, Wurst, Käse, Fische, bei welcher einzelne Symptome einen Charakter wie nach Atropin haben, unterscheidet sich diese Kartoffelvergiftung ganz scharf dadurch, daß unter 673 zum Teil sehr schwer Erkrankten kein einziger Todesfall vorkam. Bei diesen Vergiftungen wurden Zeichen der Auflösung von roten Blutkörperchen nicht beobachtet, wie sie bei Solaninvergiftungen an Tieren in mäßigem Grade vorkommen. Vielleicht hängt die geringe hämolytische Wirkung im Blute des lebenden Organismus damit zusammen, daß, wie Walter Hausmann und Wozasek¹⁾ fanden, die blutkörperchenauflösende Wirkung des Solanins durch Kohlensäure aufgehoben wird.

Es ist bisher nicht bekannt, daß jene gefährliche Form der Vergiftung durch den Genuß von Kartoffeln verursacht worden ist. Dagegen kann eine von Dieudonné²⁾ beobachtete Vergiftung von 150 Personen durch Kartoffelsalat vielleicht als Sepsinvergiftung (vergl. oben S. 209) aufgefaßt werden. Die Symptome waren Kopfweh, Schwindel, heftiges, wiederholtes Erbrechen, kolikartige Schmerzen, bei vielen Personen Krämpfe, besonders Wadenkrämpfe, Frostgefühl, schwacher Puls. Die meisten Kranken waren nach einigen Stunden genesen, andere am nächsten Tage. Die Kartoffeln enthielten pro kg 0,021g Solanin. Aus dem Salat wurde *Proteus vulgaris* (vergl. oben S. 207) gezüchtet, so daß der letztere vielleicht Sepsin gebildet hat, und zwar nicht in den Kartoffeln, sondern in dem fertigen Salat.

Aus den im Vorstehenden mitgeteilten Tatsachen ergibt sich, daß gute Kartoffeln niemals zu einer Solaninvergiftung Anlaß geben werden, daß dagegen in neuen, unreifen, sowie in alten, ausgekeimten, namentlich aber in kranken Kartoffeln der Solaningehalt eine Höhe erreichen kann, bei welcher derartige Kartoffeln nach reichlichem Genuß schwere, obgleich nicht lebensgefährliche Vergiftungen hervorrufen können. Solche Kartoffeln dürfen daher niemals als Nahrungsmittel für Menschen Verwendung finden.

In neuerer Zeit haben solaninhaltige Drogen, namentlich die Stengel des Bittersüß (vergl. oben S. 224), auch therapeutische Anwendung gefunden, später und noch in neuester Zeit auch das Solanin, und zwar merkwürdiger Weise als schmerzstillendes

1) Hausmann und Wozasek, Über Entgiftung des Solanins durch Kohlensäure. *Centralbl. f. Physiol.* **20**. 304. 1906.

2) Dieudonné, *Münch. med. Wochenschr.* 1903. 2282.

Mittel¹⁾. Das Solanin wirkt allerdings in gewissem Sinne local anästhesierend, aber nur dadurch, daß es, wie Perles richtig bemerkt, auf die Gewebe, also auch auf die Nerven, nekrotisierend wirkt.

27. Gruppe des Chinins.

Von den zahlreichen Chinaalkaloïden gehören zu dieser Gruppe nur das Chinin, $C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)$, das Conchinin und sicherlich auch das Cuprein, $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$, dessen Monomethyläther das Chinin ist.

Das Chinin vergiftet unter geeigneten Bedingungen alle Organelemente des Tierkörpers, sowohl solche, denen, wie den Muskeln und Nerven, spezifische Funktionen zugewiesen sind, als auch jene Protoplaststätten, an welchen sich bloß Vorgänge der Ernährung und des Stoffumsatzes abspielen.

Auf die letzteren wirkt es stärker als die Fiebermittel der beiden folgenden Gruppen und unterscheidet sich von diesen in therapeutischer Beziehung auch noch besonders dadurch, daß es Wechselfieber und andere Malariakrankheiten heilt, was jene nicht vermögen.

Der **allgemeine Charakter der Chininwirkung** an allen Organen ist mit großer Wahrscheinlichkeit so zu deuten, daß das Alkaloïd bei seiner vollen Wirkung die Organelemente zum Absterben bringt, wobei die Funktionen oder die Funktionsfähigkeit und die Ernährungsvorgänge derselben, wie beim Absterben aus anderen Ursachen, zuerst erhöht, dann vermindert und schließlich ganz vernichtet werden. Zwar ist diese Erhöhung der Lebenserscheinungen bisher noch nicht an allen Organen beobachtet, auf die das Alkaloïd lähmend wirkt, doch erweist jede genauere Untersuchung ihr Vorhandensein.

Die **Wirkungen des Chinins auf die niedersten Organismen** lassen sich nur nach den Veränderungen beurteilen, welche deren Bewegungserscheinungen erfahren.

Bei Infusorien werden die Bewegungen sofort unterdrückt, wenn die Flüssigkeiten, in denen sie sich befinden, 0,5—1,0 pro Mille Chinin enthalten (Binz²⁾). Unter den gleichen Bedingungen stellen auch die farblosen Blutkörperchen ihre amöboiden Bewegungen ein. An Fröschen wird die

1) Vergl. Metz, Üb. d. therap. Wirkungen des Solanins bei Nervenkrankheiten. Diss. Straßburg 1891.

2) Vergl. Binz, Das Chinin. Berlin 1875.

Auswanderung dieser Gebilde aus den Blutgefäßen, z. B. an dem entzündeten Mesenterium, gehemmt, entweder infolge dieser lähmenden Chininwirkung (Binz¹⁾) oder der unter dem Einfluß der letzteren auftretenden Kreislaufsstörungen, während Infusorien und andere Entozoën, die sich im Blute dieser Tiere finden, bei der Chininvergiftung weder gelähmt noch getötet werden (Zahn²).

Ob die Bewegungen dieser niedersten Organismen, bevor sie abgeschwächt und schließlich aufgehoben werden, eine Verstärkung erfahren, wie es die oben ausgesprochene Regel erfordert, ist schwer zu beobachten, und die beobachteten Erscheinungen sind noch schwerer zu deuten.

Auch über die Bedeutung der von O. Hertwig beschriebenen Veränderungen, welche der Teilungsprozeß der Zellkerne unter der Einwirkung des Chinins erfährt, läßt sich vorläufig ein sicheres Urteil nicht gewinnen.

Weit weniger stark als auf die genannten Gebilde wirkt das Chinin auf Bakterien und auf Fäulniß- und Gärungsorganismen im allgemeinen ein. Ihre Bewegungen werden erst dann unterdrückt und ihre Fortentwicklung gehemmt, Gärungs- und Fäulnisvorgänge verhindert und aufgehoben, wenn der Chiningehalt der Flüssigkeiten oder Massen 2—8 pro Mille erreicht.

Von den **contractilen Organelementen** sind in neuester Zeit die quergestreiften Skelettmuskeln des Frosches und Kaninchens sowie der Herzmuskel der erstgenannten Tierart von Santesson³⁾ auf ihr Verhalten unter der Einwirkung des Chinins auf das sorgfältigste untersucht worden. Diese Untersuchungen haben in vollster Klarheit die Absterbeerscheinungen ergeben.

Die Versuche wurden zunächst an Muskeln von Fröschen ausgeführt, welche mit 5—10 mg salzsauren Chinins vergiftet waren.

Die Arbeitsleistung der Muskeln eines derartig vergifteten Frosches bei Einzelzuckungen mit steigender Belastung

1) Binz, Arch. f. mikrosk. Anat. **3**. 383. 1867. Vergl. auch Kerner, Pflügers Arch. **3**. 129. 1870; **5**. 27. 1872.

2) Zahn, Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. Diss. Heidelberg 1872.

3) Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **30**. 411 und 448, 1892; **32**. 321. 1893.

bis zu der Gewichtsgröße, die der Muskel gerade noch zu heben vermag, ist im Vergleich zu dem Arbeitsquantum der normalen Muskeln des Tieres um das 2—6fache vermehrt. Auch das Arbeitsmaximum oder die größte Arbeit, die der Muskel bei einer einzelnen Zuckung zu leisten vermag, ist vergrößert und tritt bei einer stärkeren Belastung ein, als am unvergifteten Muskel. Endlich ist auch die absolute Kraft gesteigert, d. h. der Muskel vermag ein größeres Gewicht gerade noch zu heben als vorher. Wenn ein vergifteter Muskel bei starker Belastung in gleichen Zeiten rasch nacheinander eine größere Zahl von Einzelzuckungen auszuführen hat, so leistet er, entsprechend der Vermehrung der Arbeit bei jeder einzelnen Zuckung, auch für eine bestimmte Anzahl derselben eine viel größere Arbeit als der nicht vergiftete Muskel, aber nur im Anfang während einer gewissen Zeit, dann nimmt die Arbeit ab und der Muskel ermüdet viel früher als der normale und erholt sich dann weit schwerer oder unvollständiger, oder er stirbt wohl ganz ab und verfällt der Totenstarre. Die gesamte, bis zur Ermüdung geleistete Arbeit ist dabei geringer als die des unvergifteten Muskels. Diese Wirkung des Chinins ist so zu deuten, daß das Contractionsvermögen der Muskeln anfangs erhöht wird, indem bei gleichbleibender Contractionsdauer die Geschwindigkeit der Kraftentfaltung gesteigert ist: dann wird die letztere beschränkt oder ganz aufgehoben.

Die Resultate sind die gleichen, ob die Muskeln curarisiert sind oder nicht, so daß es sich in der Tat um eine Wirkung auf die contractile Muskelsubstanz selbst handelt.

In derselben Weise wie bei Fröschen verhalten sich die direkt am lebenden Tier untersuchten Muskeln von Kaninchen, welche durch Injektion von 0,05—0,1 g milchsauren Chinins in das Blut vergiftet sind. Es tritt zwar auch nach der Injection einer Kochsalzlösung in das Blut eine nicht unbedeutende Steigerung der Muskelleistung ein, allein sie ist nach Chinin um das Mehrfache größer. Circulationsstörungen spielen bei ihrem Zustandekommen keine Rolle.

An dem isolierten, mit Nährflüssigkeit durchspülten, arbeitenden Froschherzen bleibt das Chinin noch wirksam, wenn jene auch nur 1:50 000 von dem Alkaloid enthält. Wegen der stark hervortretenden Wirkungen auf die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels ist eine Erhöhung seiner Leistungsfähigkeit

nicht nachweisbar. Die Dehnbarkeit des Muskels wird größer, das Herz erschläfft sehr stark und dilatiert sich in der Diastole weit mehr als das normale, während es sich in der Systole weniger zusammenzieht, so daß das Volum des Herzens größer, das der einzelnen Pulse dagegen kleiner wird. Da zugleich die Pulsfrequenz eine Abnahme erfährt, so erscheint die Arbeitsleistung des vergifteten Herzens erheblich vermindert. Auch die absolute Kraft des Herzens wird durch das Chinin herabgesetzt. Dagegen ist das letztere im Stande, aus irgendeinem Grunde bestehende Unregelmäßigkeiten der Herzcontractionen zu beseitigen; wahrscheinlich geschieht das in solchen Fällen, in denen die Unregelmäßigkeiten von partiellen krampfhaften Zuständen oder von einer Verminderung der Dehnbarkeit einzelner Partien des Herzmuskels abhängen, die das Chinin durch seine erschlaffende Wirkung beseitigt. Umgekehrt kann die letztere, wenn sie nicht den ganzen Herzmuskel gleichmäßig betrifft, auch Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit hervorrufen.

Die Abnahme der Pulsfrequenz hängt nicht von einer Erregung der nervösen hemmenden Vorrichtungen, sondern von der Veränderung des Herzmuskels ab, da Atropin an dieser Wirkung nichts ändert.

Im wesentlichen wie das Chinin wirken das Conchinin, Cinchonin und Cinchonidin auf das Froschherz. Größere Gaben dieser Alkaloide, und zwar Chinin und Cinchonidin im Verhältniß von 1:5000, Conchinin und Cinchonin erst in etwas größerer Concentration, bringen in wenigen Minuten das Herz zum Absterben.

Am Menschen und an Säugetieren veranlassen kleinere Gaben Chinin zunächst Zunahme der Pulsfrequenz und Hand in Hand mit dieser eine Steigerung des Blutdrucks.

Die Ursache dieser Erscheinungen seitens der Kreislaufsorgane ist noch nicht genügend aufgeklärt. Man leitete sie von einem Nachlaß des Tonus der herzhemmenden Vagusfasern ab, infolge verminderter Erregbarkeit ihrer centralen Ursprünge (Schlockow, 1861) oder ihrer peripheren Endapparate (Block, 1870; Jerusalemsky, 1875). Eine Lähmung dieser Apparate kommt indessen erst nach größeren Gaben zustande (Jerusalemsky); sie ist aber auch unter diesen Verhältnissen nicht immer nachzuweisen (Schlockow, Lewizky, 1869) oder wenigstens keine vollständige (Binz, 1875). Es wird die Blutdrucksteigerung auch von einer direkten Veränderung des Herzmuskels abhängig gemacht

(Lewizky), durch welche infolge einer Zunahme seiner Dehnbarkeit („Extensibilität“ nach Chirone, 1875) eine Vergrößerung des Pulsvolums hervorgebracht wird. Das erscheint am Säugetierherzen nicht unmöglich, obgleich am Froschherzen nur das Gegenteil nachgewiesen ist (vergl. oben S. 231). Auch an fiebernden Kranken kann die Energie der Herzcontractionen nach Chinin zunehmen und der Dikrotismus des Pulses verschwinden (Sée und Bochefontaine, 1883).

Größere Gaben Chinin, beim Menschen etwa von 1 g ab, verursachen von vornherein Abnahme der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, die von einer beginnenden Abschwächung der Herztätigkeit bedingt werden, welche schließlich im Verein mit der Lähmung der Respirationscentren den Tod herbeiführt.

Über das Verhalten der glatten Muskeln ist noch wenig bekannt. Ziemlich übereinstimmend haben zahlreiche Forscher eine Verkleinerung der Milz unter dem Einfluß des Chinins sowohl an Menschen als auch an Tieren beobachtet. Ob es sich dabei um eine direkte Erregung der glatten Muskelfasern oder um eine durch andere Ursachen herbeigeführte Abnahme des Blutgehalts handelt, läßt sich zur Zeit mit Sicherheit nicht entscheiden. Auch die infolge der Durchschneidung der zuführenden Nervenplexus vergrößerte Milz erfährt durch das Chinin eine Verkleinerung (Mosler, 1872; Jerusalimsky¹⁾). Analoge Contractionen, die am Uterus und in Form verstärkter Peristaltik am Darm eintreten, hat man von einer Erregung der glatten Muskelfasern abhängig zu machen gesucht (Monteverdi, 1872; Chirone, 1875).

Die **Wirkungen des Chinins auf das Nervensystem** betreffen nur die cerebro-spinalen Teile des letzteren, während in den peripheren Gebieten besondere Veränderungen sich nicht nachweisen lassen, bis auf die erwähnte etwas zweifelhafte Lähmung der Endigungen der herzhemmenden Fasern des Vagus und eine atropinartige Wirkung auf die Speichelnerven bei direkter Injection des Alkaloïds vom Gange aus in die Drüse (Heidenhain²⁾).

An Menschen treten zunächst Gehirnerscheinungen in den Vordergrund. In den leichtesten Graden der Wirkung wird die Empfindlichkeit der sensiblen Sphäre im Sinne einer

1) Jerusalimsky, *Üb. d. physiol. Wirk. des Chinins*. Berlin 1875.

2) Heidenhain, *Pflügers Arch.* **9**. 345. 1874. Anmerk.



schwachen Morphinwirkung herabgesetzt. Die Anwendung des Chinins zur Unterdrückung von rheumatischen und neuralgischen Schmerzen ist wenigstens in vielen Fällen auf diese Wirkung zurückzuführen.

An Fröschen ruft das Chinin eine ähnliche Narkose hervor wie das Morphin. Auch an höheren Tieren wird die allgemeine Empfindlichkeit merklich herabgesetzt.

Nach größeren Gaben Chinin stellen sich an Menschen Erscheinungen ein, die man in ihrer Gesamtheit als Chininrausch bezeichnet. Sie bestehen in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwerhörigkeit und selbst Taubheit, Empfindlichkeit gegen Licht, Verdunkelung des Gesichtsfeldes und Doppelsehen, Verwirrung der Ideen, Schlafsucht und Betäubung. Diese Erscheinungen, die nicht in jedem Falle alle zusammen aufzutreten brauchen, gehen nach dem Aussetzen des Mittels bald vorüber. Doch hat man auch dauernde Störungen der Sinnesorgane, besonders Taubheit, seltener Amblyopien, nach größeren Chiningaben und nach Erholung von schweren Vergiftungen sogar Blindheit beobachtet.

Ob bei diesem Chininrausch neben den unzweifelhaften Lähmungszuständen auch eine direkte Erregung einzelner Gehirngebiete im Spiele ist, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Doch erscheint das nicht unwahrscheinlich. Die Störungen der Sinnesfunctionen hat man mit Hyperämien des Gehörorgans und der Retina in Zusammenhang gebracht, indeß ohne genügende Begründung.

Das Endstadium der Chininwirkung an Menschen bilden Bewußtlosigkeit mit Delirien gepaart, Coma und zuweilen Convulsionen. Der Tod erfolgt bei Menschen durch Colaps, d. h. durch eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems und vielleicht auch der Herztätigkeit. An Tieren tritt nach subcutaner Injection von „amorphem“ Chinin Respirationslähmung ein, welche vor dem Herzstillstand zustande kommt (Heubach¹⁾) und welcher eine Steigerung der Atembewegungen vorausgeht (Jerusalimsky, a. a. O.).

Die Wirkungen des Chinins auf das Rückenmark und auf die motorischen Centren der Medulla werden an Säugetieren durch die bald eintretenden Veränderungen der Respirations- und Herztätigkeit mehr oder weniger verdeckt.

1) Heubach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 5. 1. 1875.

Durch kleinere Gaben von „armophem“ Chinin wird die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks und der Gefäßnervencentren an Kaninchen nicht herabgesetzt (Heubach), während an diesen Tieren nach 0,012—0,040, an Hunden nach 0,16 bis 0,18 g bei der Injection in das Blut zugleich mit dem Eintritt eines sehr niederen Blutdrucks die Erregbarkeit der genannten Centren sowohl für die reflectorische wie auch für die direkte Erregung durch Erstickung aufgehoben ist (v. Schroff¹⁾).

Convulsionen treten bei Menschen und Säugetieren häufig, aber nicht ausnahmslos auf. Ihr Ursprung läßt sich vorläufig nicht mit genügender Sicherheit beurteilen. An Fröschen ist nach 1—5 mg Chinin die Reflexerregbarkeit regelmäßig gesteigert (Heubach), und es kann zu tetanusartigen Anfällen kommen. Es muß noch bemerkt werden, daß an dieser Tierart die gesamten Erscheinungen seitens des Gehirns und Rückenmarks von der allerdings früh eintretenden Herzlähmung unabhängig sind.

Bei der Beurteilung der höchsten Grade der Chininwirkung ist besonders zu berücksichtigen, daß der Gesamtorganismus der verschiedenen Tierarten an den Folgen der Lähmung solcher Funktionen zugrunde geht, die vor allen anderen für seinen Fortbestand von Wichtigkeit sind. An Warmblütern wird dementsprechend der Tod durch Respirations- und Herzlähmung herbeigeführt. Wenn der Respirationsstillstand eintritt, so ist auch die Herztätigkeit bereits so weit herabgesetzt, daß von einer Unterhaltung des Kreislaufs nicht die Rede sein kann. Frösche würden mäßige Grade der Lähmung des Centralnervensystems und der Respiration überstehen, wenn die Herzlähmung nicht vorhanden wäre.

Der Einfluß des Chinins auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel ist ein sehr verwickelter, und dies macht es schwierig, die eigentlichen Grundwirkungen und ihre Folgen scharf auseinander zu halten. Obgleich man sich vielfach bemüht hat, das Verhalten der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß des Chinins festzustellen, so haben doch die darauf gerichteten Untersuchungen teils unklare und schwankende, teils einander widersprechende Resultate geliefert. Das hängt einerseits von den complicierten Wirkungen des Chinins selbst und andererseits von den angewandten Methoden und Versuchsbedingungen ab.

1) v. Schroff, Wien. med. Jahrb. 1875. 175.

Es kann wohl als feststehend angenommen werden, daß geeignete kleinere Gaben von Chinin an Menschen und Tieren die normale Körpertemperatur nicht von vornherein vermindern, sondern daß, wenigstens anfangs, eine Steigerung derselben eintritt (Waldorf, 1843; Duméril, Demarquay und Lecomte, 1851; Bonwetsch, 1869; Jansen¹⁾, Friedmann²⁾). Nach größeren, nicht vergiftenden Gaben fand man meist eine Temperaturabnahme, die indessen an normalen Menschen und Tieren nur unbedeutend zu sein pflegt. Größer ist dieser Einfluß bei fiebernden Menschen und an Tieren mit künstlich gesteigerter Temperatur. Indessen wird das Chinin in bezug auf diese Wirkung von den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe erheblich übertroffen. In den Versuchen von Gottlieb³⁾ an Kaninchen, deren Temperatur durch den Stich in das Corpus striatum gesteigert war, brachten Gaben von 0,05—0,10 g Chinin bei subcutaner Injection keine oder nur eine sehr geringe, Gaben von 0,15—0,2 nur eine mäßige Herabsetzung hervor.

In bezug auf das Verhalten des Stoffwechsels ist die Menge der stickstoffhaltigen Bestandteile des Harns am eingehendsten untersucht. Daß eine Steigerung der Harnstoff- und Gesamtstickstoffausscheidung selbständig vorkommen oder der Verminderung vorausgehen kann, ergibt sich unzweifelhaft aus den Versuchen von Unruh⁴⁾, von Oppenheim⁵⁾ und von Irisawa⁶⁾ an Menschen. Auf die anfängliche Steigerung der Stickstoffausscheidung folgt dann eine oft bedeutende Verminderung. In der Regel aber ist von vornherein eine Abnahme derselben beobachtet worden, anscheinend weil in den üblichen 24stündigen Versuchsperioden die anfängliche Steigerung des Stickstoffumsatzes durch die bald darauf folgende Verminderung desselben verdeckt wird. Sicher ist, daß das

1) Jansen, Unters. üb. d. Einfl. des Schwefels, Chinins auf d. Körperwärme u. d. Stickstoffumsatz. Diss. Dorpat 1872. Literatur.

2) Friedmann, Üb. den Einfl. von Chloralhydrat, Chinolin, Chinin u. Antipyrin auf d. Wärmeproduktion von Kaninchen. Erlanger Diss. Würzburg 1890. S. 36—45.

3) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**, 419. 1890.

4) Unruh, Virchows Arch. **48**, 227. 1869.

5) Oppenheim, Pflügers Arch. **23**, 475. 1880.

6) Irisawa, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 203.

Chinin nicht in dem Maße wie die Stoffe der Antipyrin- und Salicylgruppe eine Zunahme der Stickstoffausscheidung zu veranlassen vermag, die letztere dagegen weit intensiver als jene in der entgegengesetzten Richtung beeinflusst.

Sehr bedeutend ist die Verminderung der Stickstoffausscheidung nach größeren Chiningaben. Kumagawa ¹⁾ verabreichte einem Hunde von 27 kg Körpergewicht an 9 aufeinander folgenden Tagen in täglichen Gaben von 0,5–1,5 g zusammen 9 g Chininhydrochlorid und fand darnach eine Verminderung der Stickstoffausscheidung von 8–16%, während unter denselben Verhältnissen Salicylsäure, Salol und Acetanilid eine sehr ansehnliche Vermehrung derselben hervorbrachten. An einem Hunde, welcher am 7. Hungertage bei einem Körpergewicht von 5 kg 0,5 g Chinin erhielt, nahm die Harnstoffmenge an diesem Tage im Vergleich zum 6. Tage um 36% ab und erreichte am 9. Tage nahezu wieder den Betrag des 6. Tages (Prior ²⁾). An Hühnern wurde die Harnsäureproduktion nach innerlicher Darreichung von Chinin infolge der gestörten Verdauung und Resorption der Nahrung vermindert, nach subcutaner Injection vermehrt gefunden (Jansen ³⁾).

Die Verminderung betrug z. B. in einem Falle am Menschen nach 1,6 g Chininhydrochlorid 24% (Kerner ⁴⁾); in einem anderen Falle verminderte sich die Menge des Harnstoffs nach 1,8 g um 39% (Schulte und Zuntz ⁵⁾) und in einem Versuche von Prior an sich selbst nach 4 g um 29%.

Auf die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure scheint das Chinin direkt einen nachweisbaren Einfluß nicht auszuüben. Sie war in Versuchen mit dem Pettenkofer'schen Respirationsapparat an Katzen bald ein wenig vermindert, bald um ein geringes vermehrt (Bauer und v. Boeck ⁶⁾). Bei tracheotomierten Kaninchen, welche durch Müllersche Ventile atmeten, ließ sich in bezug auf Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffverbrauch während einer Viertelstunde zwischen ver-

1) Kumagawa, Virchows Arch. **113**. 134. 1888.

2) Prior Pflügers Arch. **34**. 237. 1884.

3) a. a. O. oben S. 236.

4) Kerner, Pflügers Arch. **3**. 97. 1870.

5) Schulte, Üb. d. Einfl. d. Chinins auf einen Oxydationsproceß im Blute. Diss. Bonn 1870.

6) Bauer u. v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. **10**. 336. 1874.

gifteten und unvergifteten Tieren ein Unterschied nicht nachweisen (Straßburg¹⁾).

Andem Zustandekommen der geschilderten Veränderungen der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß des Chinins beteiligen sich je nach den Bedingungen, unter denen diese Wirkungen herbeigeführt werden, die verschiedensten Faktoren.

Zunächst kommen dabei Störungen der Magen- und Darmfunktionen in Betracht. Das Chinin verursacht regelmäßig, obwohl nur in beschränktem Grade, entzündliche Vorgänge an den Stellen seiner Application, namentlich leicht an den Schleimhäuten, aber auch Absceßbildung nach subcutaner Injection. Es entstehen daher bei seinem Gebrauch, sogar schon nach täglichen Gaben von 5–10 mg, wenn diese längere Zeit fortgesetzt werden (H. Schulz²⁾), katarrhalische Zustände des Magens und des Darms, Empfindlichkeit des Epigastriums gegen Druck, Übelkeit und Erbrechen. Infolgedessen wird die Verdauung und Resorption der aufgenommenen Nahrung vermindert und ein Ausfall an Stoffwechselprodukten herbeigeführt. In dieser Weise ist die Abnahme der Harnsäureausscheidung bei Hühnern nach der innerlichen Darreichung von Chinin zu erklären.

Es ist ferner leicht verständlich, daß infolge der energischen Einwirkung des Chinins auf die Respiration und das Herz in ähnlicher Weise wie beim Veratrin (vgl. oben S. 220) durch die Anfangsstufen eines Collaps sowohl die Temperatur als auch der Stoffwechsel vermindert werden können. Wenn in acuten Krankheiten mit continuirlichem Fieber durch eine energische Anwendung des Mittels ein rascher, bedeutender Temperaturabfall erzwungen wird, so fehlen dabei wohl niemals die Anfänge einer collapsartigen Wirkung, wie sie nach Veratrin in reinerer und intensiverer Weise zustande kommt.

Die selbständige Wirkung des Chinins auf die Temperatur und den Stoffwechsel besteht darin, daß es einerseits direkt die elementaren Stätten des Stoffwechsels beeinflusst und andererseits durch Vermittelung gewisser Gehirngebiete die Wärmeabgabe nach außen verändert.

1) Straßburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **2**, 334. 1874.

2) Schulz, Virchows Arch. **109**, 21. 1887.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß beide Gebiete nach kleineren Gaben zunächst einen gewissen Grad von Erregung erfahren, deren Folgen sich durch die angeführte Temperatursteigerung und die auf verstärkten Eiweißzerfall zurückzuführende vermehrte Stickstoffausscheidung geltend machen.

Die experimentellen Beweise für die direkte Wirkung des Chinins auf die Stoffwechselstätten sind zur Zeit zwar noch sehr spärlich, fehlen aber doch nicht ganz. Dahin gehören vor allen Dingen die Beobachtungen, daß das Chinin die Säurebildung im Blut vor und nach der Gerinnung desselben hindert (Binz¹⁾) und die Hippursäuresynthese in der Niere in bedeutendem Grade hemmt (A. Hoffmann²⁾). Es ist daher wahrscheinlich, daß das Alkaloid auch im lebenden Organismus die in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen bis zu einem gewissen Umfange beeinträchtigt und dementsprechend den Stoffwechsel und die Wärmebildung herabsetzt.

Dieses Verhalten steht durchaus im Einklang mit den oben beschriebenen Wirkungen auf die contractilen Substanzen und auf das Protoplasma niederer Organismen. Daß das Chinin auch auf ungeformte Fermente oder Enzyme hemmend wirkt, hat seit den zuerst von Buchheim (1849) ausgeführten Gärungsversuchen mit Zuckerlösung und Hefe genügende Bestätigung gefunden. Auch die Eiweißverdauung im Magen wird ein wenig beeinträchtigt.

Auf die Wärmeabgabe hat das Chinin im Vergleich zu den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe nur einen geringen Einfluß. Die Natur dieser Wirkung wird bei jenen Gruppen näher betrachtet werden.

Wie früher die Chinarinde nach ihrer Einführung aus den westlichen Indianergebieten Südamerikas nach Europa, so verdankt das Chinin den hohen Ruf, in welchem es seit seiner Entdeckung steht, der ihm eigenartigen **Wirksamkeit gegen Wechselfieber und gegen Malariakrankheiten im allgemeinen.**

Schon einmalige größere (1,5—2,0 g) oder mehrere rasch hintereinander verabreichte kleinere Gaben sind oft im Stande, den Eintritt der Fieberanfälle zu verhindern und die Krankheit ein für allemal zu unterdrücken. Dabei scheint das Chinin,

1) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **1.** 18. 1873.

2) Hoffmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **7.** 233. 1877.

wie die Antipyretica der folgenden beiden Gruppen es ausschließlich tun, zunächst nur die Temperatursteigerung während des Anfalls zu verhindern, indem es die Wärmeabgabe nach außen begünstigt. Für diese Auffassung spricht die auf den ersten Blick überraschende Tatsache, daß bei Wechselfieberkranken nach dem Einnehmen von Chinin zu der Zeit, in welcher der Fieberanfall eintreten sollte, die Steigerung der Körpertemperatur zwar ausbleibt, die Stickstoffausscheidung durch den Harn aber noch gesteigert (Sidney Ringer, 1859) und die Wärmeabgabe erhöht ist (Naunyn u. Hattwich¹⁾).

Die Ansichten über die Natur der Chininwirkung bei den Wechselfiebern haben eine bestimmtere Gestaltung erhalten, seit man in neuester Zeit niedere, plasmodienartige pflanzliche Organismen als Ursache dieser Fieber erkannt hat. Diese Malariaparasiten vermehren sich entweder im Menschen durch ungeschlechtliche Fortpflanzung oder machen zwischen Menschen und Stechmücken (*Anopheles*) einen Generationswechsel durch. Durch den Stich der Mücken werden die Keime (Sporozoiten) der Plasmodien auf den Menschen übertragen, dringen in die roten Blutkörperchen ein und entwickeln sich hier durch Wachstum zu zelligen Gebilden (Schizonten), aus denen durch Teilung neue Keime (Merozoiten) hervorgehen, die frei werden und dann von neuem in Blutkörperchen eindringen. Hier macht der größere Teil den gleichen Entwicklungsgang durch, ein anderer gelangt beim Stechen der Mücken in deren Darmkanal, wo durch geschlechtliche Fortpflanzung die oben erwähnten Sporozoiten entstehen, welche zurück auf den Menschen übertragen werden. Die verschiedenen Wechselfieberformen, die sog. tropische Form, die *Tertiana* und *Quartana* werden durch verschiedene Arten von Plasmodien verursacht.

Nach den Untersuchungen von Lo Monaco und Panichi²⁾ veranlaßt das Chinin die Auswanderung der Parasiten aus den roten Blutkörperchen, worauf sie im Serum zugrunde gehen. Sie beobachteten an Malariablut das Verhalten der Parasiten unter dem Mikroskop. Verdünnte Lösungen von salzsaurem Chinin in physiologischer Kochsalzlösung verursachen bloß eine abwechselnde Contraction und Wiederausdehnung derselben und ein Ausstrecken der Pseudopodien. Lösungen von mittlerer Concentration bewirken eine Verstärkung dieser Bewegungserscheinungen und eine Loslösung der Parasiten vom Blutkörperchen. Sie fanden ferner, daß Gaben, die dieser Concentration äquivalent sind, den Fieberanfall bei Malariakrankheiten unterdrücken. Doch ist die Widerstandsfähigkeit der Parasiten in den einzelnen Entwicklungsphasen und bei den verschiedenen Malariaformen eine ungleiche.

1) Hattwich, Ein Beitrag zu den Unters. über die Ursachen der Temperatursteigerung bei fieberhaften Krankheiten. Diss. Berlin 1869.

2) Lo Monaco u. Panichi, *Archivio di Farmacol.* 1899. 157; *Atti della R. Accadem. dei Lincei.* 5. Ser. Vol. X. 2. semestre. 272. 1901.

Die Bekämpfung der Malariakrankheiten kann grundsätzlich in zweierlei Weise erfolgen, einerseits durch Vernichtung der Stechmücken oder dauernden Schutz vor ihren Stichen und andererseits durch radicale Beseitigung der Parasiten aus dem Blute inficierter Menschen. In diesem Falle kann schließlich keine Übertragung der Keime von letzteren auf die Stechmücken erfolgen. R. Koch empfiehlt für dieses prophylaktische Verfahren, wenn Blutuntersuchungen die Anwesenheit von Plasmodien ergeben haben, die Anwendung von Chinin, und zwar jeden 8.—9. Tag 1,0 g. Unerklärt ist, warum das Chinin in manchen Fällen das Auftreten des Schwarzwasserfiebers veranlaßt.

Bei der Behandlung der Malariakrankheiten, insbesondere in den Tropen, kommt es sehr darauf an, große Chinin-gaben rasch zur Resorption zu bringen. Für diesen Zweck hat man verschiedene Lösungen hergestellt, welche bis 50% Chinin enthalten. Dazu dienen Stoffe, wie Antipyrin¹⁾, Harnstoff, Urethan, welche die Löslichkeit des Chininhydrochlorids sehr stark erhöhen. Gaglio²⁾ empfiehlt eine Lösung von 3 g basischem Chininhydrochlorid und 3 g Äthylurethan in 5 ccm Wasser, welche in 1 ccm 0,3 g Chinin enthält und beliebig lange aufbewahrt werden kann. Zusatz nicht unbedeutender Mengen von Natriumcarbonat bringt keine Fällung von Chinin hervor, so daß eine Fällung auch in den Geweben nach subcutaner Einspritzung nicht eintreten wird.

Um eine rasche und sichere Wirkung zu erzielen, injizierte G. Baccelli³⁾ zuerst um 1890 bei Perniciosa salzsaures Chinin in Gaben von 1 g direkt in die Venen und erhielt in einer großen Zahl von Fällen ausgezeichnete Resultate.

Von anderen Substanzen wirken das γ -Phenylchinolin und das γ -Phenylchinaldin (Methylphenylchinolin) sowie das Methyl- und Dimethylphosphin auf Infusorien und Amöben ebenso stark oder noch stärker als das Chinin, üben aber auf Malariafieber keinen oder nur einen geringen Einfluß aus, indem sie nicht, wie das Chinin, die Malariaparasiten aus dem Blute zum Verschwinden bringen (Grethe⁴⁾, Tappeiner⁵⁾, Mannaberg⁶⁾).

1) Vergl. Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. 7. 385. 1897.

2) Gaglio, Atti della Società per gli studi della Malaria. Vol. VI. 77. 1905.

3) G. Baccelli, La via delle vene aperta ai medicamenti eroici. Roma 1907.

4) Grethe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 56. 189. 1895.

5) Tappeiner, Deutsches Arch. f. klin. Med. 56. 369. 1895.

6) Mannaberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 59. 185. 1898.

Bei der Beurteilung der **Bedeutung des Chinins in fieberhaften Krankheiten im allgemeinen** müssen die verschiedenen, die Temperatur und den Stoffwechsel betreffenden Zustände und Vorgänge scharf auseinander gehalten werden. Das Wesen des eigentlichen Fiebers besteht in der eigenartigen Verknüpfung von Temperatursteigerung und verstärktem Zerfall von Gewebseiweiß. Es gibt aber auch Fieber oder Temperatursteigerungen ohne erheblichen Eiweißzerfall, wie bei Kaninchen nach dem Wärmestich und bei Menschen während mancher sehr plötzlich auftretender Temperatursteigerungen, z. B. bei Halsentzündungen, und umgekehrt hochgradigen Eiweißzerfall mit mäßiger Temperaturerhöhung, wie sie bei den septischen Fiebern vorkommen. Wo es bloß darauf ankommt, die gesteigerte Körpertemperatur herabzusetzen, also im wesentlichen beruhigend zu wirken (vergl. Gruppe des Antipyris unten S. 256), da ist das Chinin wegen seines schädlichen Einflusses auf die Verdauungsorgane und das Centralnervensystem sowie auch wegen seiner geringen temperaturherabsetzenden Wirkung (vergl. oben S. 236) weniger brauchbar als die Fiebermittel der Antipyringruppe. Die den Eiweißzerfall einschränkende Wirkung bedingt dagegen seinen Vorzug bei solchen fieberhaften Krankheiten, in denen infolge der Vergiftung der Gewebe mit septischen und anderen Stoffen der Eiweißzerfall das eigentliche Wesen des Zustandes bildet.

Von besonderen Erscheinungen, die beim Chiningebrauch vorkommen, sind namentlich Schweiß und Hautexantheme zu nennen, die ebenso häufig nach der Anwendung der Stoffe der Antipyringruppe auftreten und, wie auch die Anwendung gegen Neuralgien, dort weitere Berücksichtigung finden werden.

Über die **Schicksale des Chinins im Organismus** liegt aus neuester Zeit von verschiedenen Seiten eine Reihe von Untersuchungen vor, die aber noch keine erschöpfende Antwort auf diese Frage zu erteilen vermögen.

Zunächst haben diese Untersuchungen das übereinstimmende Resultat ergeben, daß bei Menschen und Hunden nach der Einführung des Chinins in den Magen die Faeces selten mehr als eben nachweisbare Spuren davon enthalten. Man darf daher annehmen, daß es unter diesen Bedingungen vollständig resorbiert wird.

Nach verschiedenen Verfahren fanden ferner Mariani (1904), Flammini (1906), Schmitz (1907)¹⁾ sowie Giemsa und Schaumann²⁾, daß von dem bei Menschen durch den Magen einverlebten Chinin im Durchschnitt der Versuche der einzelnen Experimentatoren 28—41 %, im Durchschnitt aller Versuche 38 % unverändert in den Harn übergehen. Umwandlungsprodukte des Chinins wurden im Harn nicht gefunden.

In den Versuchen von Mariani und Giemsa und Schaumann war die Menge des unverändert ausgeschiedenen Chinins bei fortlaufender Verabreichung des letzteren um 11—14 % geringer, als nach einmaligen Gaben. Vielleicht erlangt der Organismus auch dem Chinin gegenüber bei fortgesetzter Einverleibung des letzteren allmählich die Fähigkeit, größere Mengen des Alkaloids zu zerstören, als anfänglich, wie es nach den Untersuchungen von Faust³⁾ in so ausgesprochener Weise für das Morphin der Fall ist.

Beim Hunde wurden nach wiederholten Gaben in den Versuchen von Merkel⁴⁾ nur 10—12 % unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Vielleicht war auch hier bereits durch Gewöhnung ein gesteigertes Vermögen, das Chinin zu zerstören, eingetreten. Außerdem findet sich, anscheinend als intermediäres Umwandlungsprodukt, im Harn in geringer Menge eine schwach basische Substanz, die nicht analysenrein dargestellt werden konnte. Im Blute von Hunden, denen Chinin durch den Mund beigebracht war, fanden Giemsa und Schaumann kein Chinin, wohl aber in verschiedenen Organen nach Einverleibung größerer Mengen.

1. *Chininum hydrochloricum*, salzsaures Chinin. In 3 Weingeist und 34 Wasser lösliche Kristalle, welche bei 100° getrocknet 9% Wasser verlieren. Gaben 0,05—0,1, mehrmals täglich. Bei hohem Fieber und bei Intermittens vor dem Anfall 0,5—2,0.

2. *Chininum sulfuricum*, schwefelsaures Chinin. In 800 Wasser lösliche, meist noch Cinchonidin enthaltende Kristalle. Gaben wie beim salzsauren Chinin. Überflüssig.

1) Schmitz, Üb. d. Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**, 301. 1907.

2) Giemsa u. Schaumann, Pharmakologische u. chem.-physiol. Studien üb. d. Chinin. Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. XI. Leipzig 1907. Geschichte u. Literatur.

3) Faust, oben S. 135.

4) Merkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**, 165. 1902.

3. *Chininum tannicum*, gerbsaures Chinin. Schmeckt schwach bitter und wird deshalb in Gaben von 0,1—0,5 g bei Kindern angewendet. Enthält 30—32 % Chinin.

4. *Chininum ferro-citricum*. Überflüssiges und irrationelles Präparat.

5. *Cortex Chinae*, Chinarinde; Zweig- und Stammrinde von *Cinchona succirubra*.

Die folgenden Chinapräparate haben im wesentlichen die Bedeutung aromatischer und bitterer Mittel.

6. *Extractum Chinae aquosum*. Aus der Chinarinde mit Wasser dargestelltes, dünnes Extract, welches nur ein Drittel der in der Rinde vorkommenden Alkaloïde enthält und daher irrationell ist.

7. *Extractum Chinae spirituosum*. Aus der Chinarinde mit verdünntem Weingeist dargestelltes, trockenes Extract; überflüssig. Gaben 0,5—1,0.

8. *Tinctura Chinae*. Chinarinde 1, verd. Weingeist 5. Gaben 1,0—3,0, täglich bis 20,0.

9. *Tinctura Chinae composita*. Chinarinde 6, Pomeranzenschalen 2, Enzianwurzel 2, Zimmt 1, verd. Weingeist 50. Gaben 1—2 Teelöffel, täglich bis 30,0.

10. *Vinum Chinae*, Chinawein. Aus Chinarinde 40, Pomeranzentinctur 2 auf Xereswein 1000.

28. Gruppe des Antipyrins.

Während man früher vergeblich bemüht war, das Chinin durch andere bitter schmeckende Pflanzenstoffe zu ersetzen, hat man in den letzten Decennien an seiner Stelle zahlreiche synthetisch dargestellte Verbindungen in verschiedenen Krankheiten mit Erfolg in Anwendung gebracht. Zwar ist es bisher noch nicht gelungen, für das Chinin einen Ersatz bei der Behandlung von Wechselfiebern zu finden, dafür hat sich aber eine ganze Reihe unter den genannten Verbindungen wider Erwarten gut als fieberberuhigende Mittel im allgemeinen bewährt.

Zu dieser Gruppe können alle Anilin-, p-Aminophenol-, Chinolin- und Hydrazinderivate gerechnet werden, welche hauptsächlich durch eine Art narkotischer Wirkung auf die wärmeregulierenden Gehirncentren in erster Linie fieberhafte oder fieberartige Temperaturen herabzusetzen vermögen und im Vergleich zu dieser Wirkung auf andere Gebiete des Centralnervensystems und auf die Circulationsorgane nur einen geringen Einfluß ausüben. Sie wirken außerdem weniger stark auf die Stätten des Stoffwechsels als das Chinin und weit weniger antiseptisch als die Stoffe der Carbol- und Salicylsäuregruppe.

Fäulniß- und Gärungsvorgänge werden erst dann vollständig aufgehoben oder verhindert, wenn von den Stoffen dieser Gruppe mindestens 20—40 g in einem Liter der fäulnißfähigen oder faulenden Massen enthalten sind.

Unter den außerhalb der Chiningruppe stehenden Fiebermitteln, deren Reihe durch die Salicylsäure eröffnet wurde, spielten anfangs verschiedene Chinolinderivate eine große Rolle; zuerst die Muttersubstanz derselben, das Chinolin, dann das Kairin, die bald durch das Antipyrin und das Acetanilid übertroffen und verdrängt wurden. Von Chinolinderivaten ist auch das basische Thallin (Methyläther eines Oxychinolins) bereits veraltet.

Das **Phenyldimethylpyrazolon** oder **Antipyrin** zeichnet sich durch seine neutrale Beschaffenheit und ungemeine Leichtlöslichkeit in Wasser aus.

Auch verschiedene Verbindungen des Antipyrins, z. B. mit Resorcin (Resopyrin), mit Salicylsäure (Salipyryn), mit citronensaurem Coffein (Migränin), mit Chloral (Hypnal), hat man für therapeutische Zwecke zu verwerten gesucht, sowie auch einzelne den Aniliden entsprechende Verbindungen des Phenylhydrazins mit Säuren, namentlich mit Essigsäure (Pyrodin) und mit Lävulinsäure (Antithermin). Das Tolypyryn ist Tolyldimethylpyrazolon.

Eine ausgedehntere Anwendung in demselben Sinne wie das Antipyrin hat das Pyramidon gefunden, welches Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon ist. Seine Wirkung soll langsamer eintreten und länger dauern als die des Antipyrins.

Unter den Aniliden hat das in Wasser nur wenig lösliche **Acetanilid** eine größere Bedeutung erlangt. Die, Anilide genannten Verbindungen des Anilins mit Säureresten sind weit weniger giftig als das Anilin, und es treten die antipyretischen und narkotischen Wirkungen in den Vordergrund.

Das am Stickstoffatom methylierte Acetanilid hat man Exalgin genannt.

Den Aniliden reihen sich Abkömmlinge der Phenine oder Phenetidine an, die aus dem Äthyläther des p-Aminophenols, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$, dem p-Phenetidin, und verschiedenen Säuren in derselben Weise entstehen, wie die Anilide aus dem Anilin. Dem Acetanilid entspricht das **Phenacetin**, welches in Wasser sehr schwer löslich ist. Es wird neben dem Antipyrin und Acetanilid praktisch vielfach verwendet. Mit großem Erfolg ist neuerdings das Milchsäure-Phenetidin oder **Lactophenin** in Anwendung gekommen, das in Wasser leichter löslich ist als das Phenacetin.

Eine brauchbare Verbindung ist das in Wasser allerdings fast unlösliche Malakin, in welchem ein Salicylaldehydrest mit dem Phenetidin verbunden ist. Endlich sind noch das Triphenin oder Propionsäure-Phenetidin, das Glykokoll-Phenetidin oder Phenokoll, ferner die Verbindung des letzteren mit Salicylsäure, welche unter dem Namen Salokoll in den Handel gebracht wird, und endlich der Salicylsäure-ester des Acetyl-p-Aminophenols, des Salophen, zu nennen.

Die Zahl der zu dieser Gruppe gehörenden Verbindungen ist begreiflicherweise eine fast unbeschränkte. Der Grundcharakter der Wirkung ist bei allen der gleiche, so daß die einzelnen Stoffe in rein wissenschaftlicher Beziehung kein besonderes Interesse bieten. Sie unterscheiden sich in praktischer Hinsicht hauptsächlich dadurch voneinander, daß die einen neben der beruhigenden, antipyretischen und narkotischen Wirkung nicht so leicht eine Lähmung gewisser Gehirngebiete und dadurch Collaps herbeiführen als andere, und dies ist für ihre therapeutische Anwendung ausschlaggebend.

Was die **Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf normale Tiere und gesunde Menschen** betrifft, so concentriert sie sich fast ausschließlich auf das **Centralnervensystem**. Im wesentlichen sind die Wirkungen von allen die gleichen und betreffen hauptsächlich die motorischen Funktionsgebiete des Mittelgehirns und verlängerten Marks, die, zum Teil nach vorübergehender, in Form von Convulsionen sich äußernder Erregung, eine Lähmung erfahren, welche schließlich Collaps und Respirationsstillstand herbeiführt.

Am stärksten wirken auf die genannten Gebiete die Muttersubstanzen der hierher gehörenden „Antipyretica“, das Anilin, p-Amidophenol, Chinolin und Phenylhydrazin.

Das **Anilin**, $C_6H_5.NH_2$, steht in bezug auf Giftigkeit fast auf einer Stufe mit dem Carbol und hat mehrfach zu Vergiftungen an Menschen Veranlassung gegeben. Die Symptome bestanden in Schwindel, Somnolenz, großer collapsartiger Schwäche, cyanoseartiger Verfärbung der Haut und der Schleimhäute, convulsivischen Zuckungen und ausgebildetem Collaps. Erbrechen und andere Erscheinungen seitens des Magens hängen von der localen Wirkung auf den letzteren ab. Der Harn nimmt infolge der Bildung von p-Amidophenol aus dem Anilin ¹⁾ eine oft sehr dunkle Färbung an.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 12. 1877.

Das **p-Amidophenol** wirkt ähnlich, aber anscheinend nicht so stark wie das Anilin. An Menschen setzt es in einer Gabe von 0,5 g die fieberhaft gesteigerte Temperatur recht energisch herab, ohne eine allgemeine Beruhigung herbeizuführen¹⁾.

Das **Chinolin** wirkt schwächer als die beiden vorgenannten Stoffe, so daß es, wie erwähnt, ursprünglich als Antipyreticum angewendet wurde. Doch lähmt es immerhin noch stark die motorischen Gebiete und erzeugt leicht Collaps. Seine Salze verursachen in Gaben von 0,10–0,15 g pro kg Körpergewicht an Kaninchen Schläfrigkeit, Regungslosigkeit und Unempfindlichkeit; 0,2–0,4 auf einmal oder in mehreren Gaben subcutan injiziert bewirken rasch den Tod durch allgemeine Lähmung. Doch führen auch schon kleinere Mengen eine tödliche, aber langsam verlaufende Vergiftung herbei. Stockman²⁾ fand an Fröschen und Kaninchen keinen Unterschied zwischen den Wirkungen des Chinolins und Isochinolins.

Nach der Aufnahme von Chinolin findet sich dieses im Harn von Menschen wenigstens zum Teil an Schwefel- und Glykuronsäure gebunden. Beim Kochen des Harns mit Salzsäure entsteht zunächst 5,6-Dioxychinolin, das dann in Chinolinchinon übergeht (Fühner³⁾).

Das **Phenylhydrazin** bringt in erster Linie Veränderungen des Blutes hervor, das eine braune Färbung annimmt (G. Hoppe-Seyler⁴⁾), die wahrscheinlich zum Teil von Methämoglobin, zum Teil von der Bildung eines Farbstoffs aus dem Phenylhydrazin abhängt.

Zahlreiche Derivate der vorstehend genannten Stoffe, darunter das Kairin und Thallin, bilden in bezug auf die Wirkung auf das Centralnervensystem den Übergang zum Antipyrin und den übrigen gebräuchlichen Antipyretica.⁵⁾

Sie erzeugen in tödlichen Gaben eine allgemeine Lähmung des Nervensystems, die bis zum Tode von leichteren krampfhaften Zuckungen oder ausgesprochenen Convulsionen begleitet ist.

1) Vergl. Hinsberg u. Treupel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **33**. 216. 1894.

2) Stockman, Journ. of Physiol. **15**. 245. 1893.

3) Fühner, Üb. d. Verhalten des Chinolins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **55**. 27. 1906.

4) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. 34. 1885.

5) Vergl. Lépine, Archives de Médecine expériment. et d'Anat. path. 1889. 855; 1890. 448. Ausführl. Literatur insbes. üb. Kairin, Thallin, Acetanilid, Antipyrin, Phenacetin.

Beim **Antipyrin** sind die lähmenden Wirkungen auf die motorischen Gebiete des Mittelhirns noch mehr in den Hintergrund gerückt, so daß es in größeren Gaben als temperaturherabsetzendes und beruhigendes Mittel gereicht werden kann, ohne daß Collaps entsteht. Eine volle Narkose dagegen ohne gleichzeitige Collapserscheinungen läßt sich auch durch das Antipyrin nicht erzielen. Krampfhaftes Zucken oder Convulsionen begleiten regelrecht die Lähmung. An Fröschen sind die Krämpfe nach Gaben von 50—60 mg sehr ausgesprochen (Coppola, 1884).

Das **Acetanilid** oder Antifebrin bewirkt an Hunden in Gaben von 0,5 g für 1 kg Körpergewicht bei der Einverleibung durch den Magen Mattigkeit, Taumeln und Schlaf (Cahn und Hepp, 1887). Bei der Injection dieser Mengen in das Blut tritt der Tod unter Convulsionen durch Collaps ein (Lépine¹⁾).

Dem Acetanilid schließen sich das Phenacetin, Phenokoll, Malakin und andere Anilide und Phenetidine an. Inbezug auf die narkotische Wirkung, die nach Phenacetin am deutlichsten ist, stehen sie mit dem Antipyrin annähernd auf gleicher Stufe.

Ganz besonders stark tritt die beruhigende Wirkung nach der Einverleibung von **Lactophenin (Lactophenetidin)** hervor, das sich im übrigen den anderen Stoffen dieser Gruppe anschließt.

Eine selbständige Wirkung auf das **Herz** haben die genannten Stoffe überhaupt nicht. Selbst bei schweren Vergiftungen hält sich der Blutdruck annähernd auf normaler Höhe. Veränderungen desselben und der Pulsfrequenz bei Tierversuchen hängen von dem Einfluß dieser Substanzen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark ab, dessen Centren, wie es die Convulsionen dartun, vor der Lähmung eine Erregung erfahren.

An gesunden Menschen hat man nach der Anwendung dieser Substanzen in einmaligen Gaben von 2—4 g oder täglichen bis zu 10 g nur in einzelnen Fällen leichtere Störungen des Wohlbefindens beobachtet, bestehend in Schläfrigkeit, zuweilen Kopfweg und Cyanose des Gesichts und der Extremitäten, Magenbeschwerden, Pulsverlangsamung und etwas Schweiß. Die Körpertemperatur bleibt nach kleineren Gaben unverändert

1) Lépine, Revue de Médecine. 1887. 306. 520.

oder steigt ein wenig; nach größeren wird sie meist nur um wenige Zehntelgrade, seltener um mehr als einen Grad herabgesetzt.

Auch an Tieren haben kleinere Mengen nur einen geringen Einfluß auf die Körperwärme; größere Gaben, welche bereits die ersten Anfänge der Lähmung des Centralnervensystems und Collapszustände hervorbringen, vermindern namentlich an Kaninchen die Temperatur um mehrere Grade.

Ganzbesonders leicht wird die **Temperatur fiebernder Kranker** durch die Stoffe dieser Gruppe herabgesetzt. In Fällen von Typhus und in anderen acuten fieberhaften Krankheiten geht die Temperatur zuweilen schon nach einer einmaligen Dargreichung entsprechender Mengen dieser Mittel auf die Norm, zuweilen sogar unter diese herab. Wird das Antipyreticum jetzt nicht von neuem gegeben, so beginnt die Temperatur alsbald anzusteigen und erreicht allmählich wieder die frühere Höhe. Durch wiederholte Gaben von passender Größe läßt sich die Fiebertemperatur meist dauernd beseitigen.

Die specielleren Verhältnisse dieser „Entfieberung“, insbesondere die Abhängigkeit ihrer Stärke und Dauer von der Menge und der Art der Anwendung dieser Substanzen gestalten sich ziemlich verschieden nach dem Charakter des Fiebers und der Individualität des Kranken.

Es gibt wohl keine fieberhafte Krankheit, in welcher, einzelne Fälle abgerechnet, jeglicher Erfolg in dieser Richtung ausbleibt. Dagegen ist die Stärke der ohne besondere Gefahr überhaupt zu erzielenden Temperaturverminderung in den einzelnen Fällen eine sehr ungleiche. Dabei scheint es weniger auf die Natur der Krankheit als auf den Charakter des Fiebers anzukommen. Die hohen, continuirlichen, in der Steigerung begriffenen oder auf voller Höhe befindlichen Fiebertemperaturen weichen in allen Krankheiten dieser antipyretischen Behandlungsweise weit schwerer als jene, welche infolge der Beschaffenheit der Krankheit von vornherein oder im Stadium des Abfalls einen intermittierenden oder remittierenden Charakter haben. Daher sind die Fiebertemperaturen bei Phthise und in den späteren Tagen des Typhus dieser Behandlungsweise besonders leicht zugänglich. In letzterer Krankheit hat man dies Verhalten auch bei der Anwendung von Chinin beobachtet (Liebermeister). Aus der Nichtbeachtung dieser Verhältnisse erklärt sich wohl auch, daß die Pneumonie von den einen zu den Krankheiten

gerechnet wird, in denen die Fiebertemperatur leicht herabgedrückt wird, während andere die entgegengesetzte Erfahrung gemacht haben. In einzelnen wiederholt beobachteten Fällen verschiedener Krankheiten, anscheinend am häufigsten bei septischen und pyämischen Fiebern, wie sie infolge von Eiterungen entstehen, konnte die Temperatur durch diese Mittel überhaupt nicht herabgesetzt werden.

Was die Dosierung und ihren Einfluß auf Stärke und Verlauf der antipyretischen Wirkung betrifft, so liegen darüber unzählige Angaben vor, die sich aber ihrem Inhalt nach schwer in kurzer, zusammenfassender Form wiedergeben lassen.

Ganz im allgemeinen gestalten sich diese Verhältnisse allerdings ziemlich einfach. Wenn man von den kleinsten wirksamen Gaben ausgeht, die für das Acetanilid 0,2–0,3, für das Antipyrin, Phenacetin und Lactophenin 0,5–0,7 zu betragen scheinen, so nimmt mit der Steigerung derselben auch der Temperaturabfall zu, bis das normale Niveau erreicht ist. In manchen Fällen hat man insbesondere bei Phthise auch subnormale Temperaturen von 34–35° beobachtet. Bei weiterer Steigerung beginnen die toxischen Gaben, über die beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

In den acuten fieberhaften Krankheiten bringen 1,0–2,0 Acetanilid, 3,0–4,0 Phenacetin oder Lactophenin oder 5,0–6,0 Antipyrin auf 2–3 Gaben verteilt, innerhalb 3–4 Stunden einen oft mehrere Stunden anhaltenden Temperaturabfall von 2–3° hervor, so daß die normale Höhe meist erreicht wird. Steigt die Temperatur wieder, so müssen die Einzelgaben von 0,4–0,5 Acetanilid, 1,0–1,5 Phenacetin oder Lactophenin oder 1,0–2,0 Antipyrin erneuert werden. Vom letzteren betragen die zur Erzeugung und Unterhaltung eines fieberfreien Zustandes erforderlichen Tagesgaben 4–10 g. Nur beim Fieber der Phthisiker sind meist schon 1–2 g täglich ausreichend. Bei Kindern werden 0,1–0,2 Antipyrin, Phenacetin und Lactophenin pro dosi gegeben und je nach dem Lebensalter häufiger oder seltener wiederholt.

Zugleich mit dem Temperaturabfall tritt nach der Anwendung dieser Antipyretica eine Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die als eine Folge der Abkühlung und nicht einer direkten Wirkung dieser Substanzen anzusehen ist.

Zuweilen erfolgt die Entfieberung ohne weitere Änderungen im Zustande des Kranken. Häufig ist indeß der Abfall und das Wiederansteigen der Temperatur von mehr oder weniger ausgesprochenen Erscheinungen begleitet, die man in der klinischen Ausdrucksweise als „Nebenwirkungen“ zu bezeichnen pflegt. Es sind Schweiß, Frösteln oder Schüttel-

fröste, Cyanose, Hautexantheme, Erbrechen und andere Magenstörungen.

Schweißausbruch ist auch an Gesunden beobachtet worden. Bei Fiebernden tritt er während des Temperaturabfalls ein und steht mit diesem in demselben genetischen Zusammenhang wie die sogenannten kritischen Schweiß. Er kann gelegentlich nach allen Stoffen dieser Gruppe sehr profus werden. Durch Atropin wird er unterdrückt (v. Noorden, 1884; Pusinelli, 1885), ebenso durch Agaricin, ohne daß dadurch der antipyretische Effekt vermindert wird (v. Noorden).

Frösteln und Schüttelfröste sind häufige, aber keineswegs regelmäßige Erscheinungen, die sich nach dem Abfall beim Wiederansteigen der Temperatur einstellen und daher dem Froststadium beim Beginn fieberhafter Krankheiten entsprechen. Je rascher die Temperatur nach dem Abfall wieder ansteigt, desto ausgesprochener pflegt der Schüttelfrost zu sein.

Hautexantheme sind eine besonders häufige Erscheinung nach Antipyrin, kommen aber auch nach den übrigen hierher gehörenden Stoffen vor, und zwar sowohl am Rumpf wie an den Extremitäten. Sie sind bald erythematös oder masernähnlich, bald miliaria- oder urticariaartig. Sie stellen sich meist erst nach dem Verbrauch größerer Mengen, z. B. nach 20 bis 60 g Antipyrin, seltener schon nach wenigen Gaben dieser Mittel ein und verschwinden nach dem Aussetzen derselben bald wieder. Doch können sie dann bei jeder Einzelgabe von neuem auftreten (Cahn, 1884). Hinsichtlich ihrer Genese läßt sich nur vermuten, daß sie von einer Erweiterung der Hautgefäße abhängig sind, ähnlich wie die Exantheme nach Morphin (vergl. oben S. 131) und Atropin (vergl. oben S. 172).

Eine eigentümliche Erscheinung ist die Cyanose, die gelegentlich nach der Anwendung jedes dieser Antipyretica eintritt und ihren Sitz hauptsächlich im Gesicht und an den Händen hat. Die Ursache derselben scheint eine Methämoglobinbildung im Blute zu sein, die von Dittrich¹⁾ durch Acetanilid und von Dennig²⁾ durch Phenacetin an Hunden regelmäßig hervorgerufen werden konnte. Die Veranlassung dieser Methämoglobinbildung ist noch unklar.

1) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**, 273, 276. 1891.

2) Dennig. Deutsches Arch. f. klin. Med. **65**, 524. 1899.

Gastrische Störungen spielen bei dieser Gruppe von Antipyretica eine weit geringere Rolle als beim Chinin. Die häufigste Erscheinung ist Erbrechen, das nach dem Gebrauch aller dieser Mittel vorkommen kann.

Gehirnsymptome, wie sie fast regelmäßig nach größeren Chiningaben und nicht selten auch nach Salicylsäure auftreten, fehlen hier fast vollständig. Nur ganz vereinzelt hat man nach Antipyrin und nach anderen Stoffen leichtes Ohrensausen, Kopfweg, Hitze und Turgescenz am Kopf beobachtet.

Zu den schlimmsten bei der „Entfieberung“ vorkommenden Ereignissen gehört der im ganzen selten eintretende, leichtere oder schwerere Collaps, der nicht nur nach großen, sondern gelegentlich auch nach kleineren Gaben, z. B. nach 4—5 g Antipyrin, beobachtet wird und deshalb in diesen Fällen nicht von den Wirkungen dieser Substanzen auf das Nervensystem oder das Herz abhängig gemacht werden darf. Es handelt sich vielmehr um eine Folge des raschen Temperaturabfalls und des Schwindens der übrigen Fiebererscheinungen, wie dies auch beim Aufhören der letzteren aus anderen Ursachen vorkommt. Wahrscheinlich war der Collaps meist schon vor der Anwendung des Fiebermittels vorhanden, wurde aber durch die febrilen Erregungszustände verdeckt und trat erst nach ihrer Beseitigung deutlich hervor. Selbst subnormale Temperaturabfälle brauchen nicht mit Collaps verbunden zu sein, wenn dieser nicht schon vorher bestand.

Es fragt sich nun, in welcher Weise die Stoffe dieser Gruppe die Temperaturherabsetzung zuwege bringen. Wir haben gesehen, daß der Collaps nicht als Ursache der Temperaturherabsetzung anzusehen ist. Daher kann es sich nicht um Collapstemperaturen handeln, wie sie nach Anwendung von Veratrin (vergl. oben S. 220) und zuweilen auch nach Chinin (vergl. oben S. 238) vorkommen. Wir sind daher zur Erklärung dieser Wirkung auf eine von Collapszuständen unabhängige Verminderung der Wärmeproduktion oder auf eine Vermehrung der Wärmeabgabe angewiesen.

Zur sicheren Beantwortung der Frage, ob und in welchem Maße diese Mittel durch eine direkte Einwirkung auf die Stätten des Stoffwechsels die Wärmeproduktion vermindern, fehlt es zur Zeit noch an ausreichenden Stoffwechseluntersuchungen. Einiges ist über das Verhalten der

Stickstoffausscheidung bekannt. Aber auch das ist nicht genügend, um sich auch nur für einen dieser Stoffe eine klare Vorstellung von seinem Einfluß auf den Stickstoffumsatz zu bilden, und zwar, wie es erforderlich ist, in continuirlicher Folge von den ersten Anfängen dieser Wirkung nach den kleinsten überhaupt wirksamen Gaben bis zu den höchsten, aber collapssfreien Graden derselben. Mit ziemlicher Gewißheit darf angenommen werden, daß alle diese Antipyretica im normalen Zustande des Organismus, in derselben Weise wie in geringem Grade das Chinin, in höherem die Salicylsäure, die Stickstoffausscheidung in kleineren Gaben vermehren, in größeren dagegen vermindern.

In den Versuchen von Kumagawa¹⁾ am Hunde blieben tägliche Gaben von 2—3 g Acetanilid ohne merklichen Einfluß auf die Stickstoffausscheidung, nach 4—5 g täglich dagegen wurde sie im Mittel um 30—35%, im Maximum um 78—79% vermehrt. Darauf folgte im Verlauf von 25 Tagen eine Ausgleichung der vorausgegangenen Mehrausscheidung durch eine nachfolgende Minderausscheidung. Vergiftungserscheinungen waren nach den genannten Gaben nicht aufgetreten. Das Thallin verursachte nach Gaben von 0,5—5,0 g, wobei in 4 Tagen zusammen 9 g gegeben wurden, an einem Hunde von 36 kg Körpergewicht eine Steigerung der Stickstoffausscheidung um 6—26%. Dagegen brachten 51 g Antipyrin während 16 Tagen, also täglich durchschnittlich 3 g, weder eine Vermehrung noch eine Verminderung des ausgeschiedenen Stickstoffs hervor. — Am gesunden Menschen und bei Typhuskranken wurde nach Antipyrin die Stickstoffausscheidung ansehnlich vermindert, bei ersterem um 10% (Umbach und Nencki²⁾), bei letzteren nach 4—5 g um 15—30% (Engel, 1886; Rieß³⁾). Es ist anzunehmen, daß auch bei Menschen nach kleineren Gaben oder zu Anfang der Wirkung der Stickstoff in vermehrter Menge ausgeschieden wird, denn die Salicylsäure bewirkt diese Vermehrung in gleicher Weise an Menschen und Hunden.

Wenn demnach die Fiebermittel in kleineren Gaben den Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandteile verstärken und erst nachträglich eine ausgleichende Verminderung desselben herbeiführen, so läßt sich, entgegen den früheren Anschauungen, nicht annehmen, daß ein verringerter Eiweißzerfall und eine davon abhängige Verminderung der Wärmeproduktion die Ursache der Temperaturherabsetzung sei. Es muß daher zur Erklärung der letzteren das Hauptgewicht auf die Vermehrung der

1) Kumagawa, Virchows Arch. **113**. 134. 1888.

2) Umbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **21**. 161. 1886.

3) Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **22**. 127. 1886.

Wärmeabgabe nach außen gelegt werden. Diese Wirkung läßt sich durch sehr anschauliche Versuche an Tieren mit Sicherheit nachweisen.

Werden an Kaninchen durch einen einfachen Stich bestimmte Regionen des Gehirns, besonders des Corpus striatum, verletzt, so folgt darauf eine Temperatursteigerung, die bis zu 42° hinaufgehen kann, ohne daß an den Tieren andere Veränderungen oder krankhafte Erscheinungen irgend welcher Art wahrzunehmen sind. Die Freßlust ist erhalten, die Respiration bleibt unverändert und auch die Menge der Kohlensäure des arteriellen Blutes wird nicht vermindert (G. Wittkowsky¹⁾), während sie bei der durch Vergiftung mit septischen Stoffen herbeigeführten Temperatursteigerung eine sehr bedeutende Abnahme erfährt (Geppert, 1881; Minkowski²⁾). Dabei ist die Steigerung der Eiweißersetzung unbedeutend³⁾.

Über das Verhalten der Wärmeabgabe und Wärmebildung nach dem Stich haben die bisherigen calorimetrischen Untersuchungen keine übereinstimmenden Resultate ergeben. Während Gottlieb⁴⁾ in der Zeit des Ansteigens der Körpertemperatur eine bis 30% betragende Abnahme der Wärmeabgabe fand, ergaben die Versuche von Schultze⁵⁾ eine bedeutende Steigerung derselben bei starker Erhöhung der Wärmeproduktion, die nach Gottlieb nur im weiteren Verlauf gesteigert wird. Es ergibt sich aus diesen Versuchen die Folgerung, daß die bisherigen calorimetrischen Methoden zur Erlangung constanter Resultate an lebenden Tieren noch nicht ausreichend sind.

Injiziert man den Tieren während des Maximums der durch diesen „Wärmestich“ hervorgerufenen Temperatursteigerung 0,5g Antipyrin subcutan, so tritt bald ein Sinken der Temperatur ein und diese wird binnen 1—2 Stunden prompt bis auf die normale Höhe herabgesetzt, beginnt aber nach durchschnittlich 2 Stunden wieder zu steigen und erreicht gewöhnlich nach 6 bis 8 Stunden den Grad der Steigerung, den sie vor der Anwendung des Antipyrins gehabt hat (Gottlieb⁵⁾). Wie das Antipyrin wirken in entsprechenden Gaben alle übrigen Stoffe dieser Gruppe.

Da auch das Morphin, wie bereits erwähnt (vergl. oben S. 131), in Gaben von 0,01—0,02 g, die noch nicht einmal

1) G. Wittkowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**, 283. 1891.

2) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**, 209. 1885.

3) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**, 193. 1899.

4) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**, 167. 1891.

5) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**, 419. 1890.

narkotisierend wirken, ganz sicher die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur herabsetzt, und da eine direkte Wirkung dieses Mittels auf die Stätten des Stoffwechsels ausgeschlossen ist, so folgt daraus mit Gewißheit, daß das Morphin und die Stoffe der Antipyringruppe die Nervengebiete lähmen oder beruhigen, durch deren Erregung nach dem Gehirnstich die Temperatursteigerung verursacht wird.

Daß es sich dabei, wenigstens im wesentlichen, um eine Vermehrung der Wärmeabgabe handelt, ergibt sich indirekt aus dem Verhalten der mit den genannten Gaben Morphin oder Antipyrin vergifteten Tiere im Wärmekasten bei 31—32° C. Sie behalten, wie unvergiftete Tiere, ihre normale Temperatur bei. Da die Wärmeabgabe bei diesen hohen Außentemperaturen bedeutend vermindert sein muß, so folgt daraus, daß in diesen Versuchen die Regulation durch Einschränkung der Wärmebildung nicht nachweisbar beeinträchtigt sein kann. Erst nach großen Gaben Morphin oder Antipyrin werden auch die Gehirngebiete gelähmt, deren Tätigkeit die Wärmeproduktion einschränkt. Solche Tiere erfahren bei Außentemperaturen von 31—32° rasch eine Erwärmung.

Inbezug auf die Vermehrung der Wärmeabgabe nach Antipyrin stimmen die direkten calorimetrischen Versuche von Gottlieb an Kaninchen mit Wärmestich und von Stühlinger¹⁾ an fiebernden Kaninchen nach Bakterieninfektion wenigstens miteinander überein.

Für die Erklärung des Zustandekommens dieser Vermehrung der Wärmeabgabe bietet das Verhalten des Gefäßsystems an gesunden und kranken Menschen wertvolle Anhaltspunkte. Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter tritt nach dem Gebrauch arzneilicher Gaben von Kairin, Antipyrin, Thallin und wohl auch aller anderen Mittel dieser Kategorie eine Erweiterung der Hautgefäße ein, die sich auch plethysmographisch nachweisen läßt. An dieser Erweiterung beteiligen sich die übrigen Gefäßbezirke des Körpers nicht. Die Spannung in den Arterien nimmt im Gegenteil eher zu, wie sphygmographische und andere Bestimmungen ergaben (Cahn, Halla, Maragliano, v. Noorden, Präbram u. a.). Diese Verschiedenheit in dem Verhalten der Gefäße der Haut

1) Stühlinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 166. 1899.

und der übrigen Körperteile ist von besonderer Wichtigkeit. Wenn im Organismus alle Gefäße sich gleichzeitig erweitern, so sinkt der Blutdruck, die Haut wird blutleer, blaß und kalt, weil ihr wenig Blut zugeführt wird. Unter diesen Umständen wird weniger Wärme nach außen abgegeben. Zur Temperatursteigerung infolge von Wärmeretention kommt es dabei allerdings nicht, weil die Verlangsamung der Circulation bei niederem Blutdruck den Stoffumsatz und die Wärmebildung beeinträchtigt. Wenn nun im Fieber, aber auch bei normaler Körpertemperatur die Hautgefäße sich durch diese Mittel erweitern, während die Spannung in allen größeren Arterien vermehrt oder wenigstens nicht vermindert ist, so werden unter diesen Umständen reichliche Mengen von Blut durch die erweiterten Gefäße der Haut getrieben und die Bedingungen zur Abkühlung des fieberwarmen Blutes überaus begünstigt. In Fällen, in denen infolge besonderer Umstände die Arterienspannung bei der antipyretischen Behandlung eine niedere bleibt, könnte man sie vielleicht zweckmäßig durch die Stoffe der Digitalingruppe erhöhen, um mehr Blut in die Haut gelangen zu lassen. Die Combination von Chinin und Digitalis ist bereits empfohlen worden.

Was den **Nutzen der Anwendung der Antipyretica in fieberhaften Krankheiten** und die Bedeutung der Temperaturherabsetzung betrifft, so muß zunächst hervorgehoben werden, daß nach übereinstimmenden Urteilen aller Beobachter durch diesen Eingriff direkt weder der Charakter der Krankheit, z. B. des Typhus, geändert, namentlich schwere Fälle nicht in leichtere umgewandelt werden, noch auch ihr Verlauf abgekürzt wird. Auch die Einschränkung des Consums von Körperbestandteilen, die wohl immer mit der Temperaturherabsetzung verbunden ist, hat nicht die große Wichtigkeit, die man ihr früher zugeschrieben, da das Fieber nur in selteneren Fällen von dieser Seite her die Gefahr bedingt. Die ganze Bedeutung dieser Mittel liegt vielmehr in der Beseitigung der hauptsächlichsten Fiebersymptome und der dadurch erzielten Beruhigung des Kranken, die sowohl eine subjective als auch eine objective ist. Die Pulsfrequenz wird vermindert, die Respiration ruhiger, das Sensorium freier, das Gefühl der Fieberhitze, sowie lästige und quälende Empfindungen, selbst solche schmerzhafter Natur, werden gemäßig oder ganz unterdrückt. Bei dieser Beruhigung spielt sicherlich auch die Be-

seitigung der Folgen der Überhitzung einzelner Organe durch die Entfieberung eine nicht zu unterschätzende Rolle. Man könnte diese Antipyretica auch schlechtweg als Fiebernarkotica bezeichnen.

Bei der Auswahl unter den gegenwärtig gebräuchlichen Stoffen muß dasjenige Mittel als das zweckentsprechendste bezeichnet werden, welches nicht nur die Fiebertemperatur herabsetzt, sondern daneben auch eine stärkere selbständige beruhigende Wirkung in dem oben angegebenen Sinne hat. Eine stark hervortretende Wirkung auf die Körpertemperatur ist nicht vorteilhaft, weil sie zum Collaps führen kann. Je stärker die temperaturherabsetzende Wirkung ist desto mehr scheint die beruhigende zurückzutreten. Ziemlich gleich stark beruhigend wirken das Antipyrin und Acetanilid. Gegen sie stehen die meisten der oben genannten Stoffe zurück. Beide aber werden von dem Phenacetin übertroffen. Am stärksten beruhigend wirkt das Lactophenin. Das Malakin und das Salophen (vgl. oben S. 246) schließen sich inbezug auf ihre Anwendung gegen acuten Gelenkrheumatismus der Salicylsäure an.

Auch bei Wechselfiebern sind diese Antipyretica nicht ganz unwirksam. Sie verhindern wenigstens in einzelnen Fällen teilweise oder vollständig den Eintritt der Fieberanfälle. Diese kehren aber bald wieder, falls nicht inzwischen aus anderen Ursachen Heilung erfolgt. Die Stoffe dieser Gruppe haben, wie der klinische Ausdruck lautet, keine „antitypische“ Wirkung, auch vermögen sie acute Milzanschwellungen nicht zu verkleinern.

Wegen der morphinartigen narkotischen Wirkung werden die Stoffe dieser Gruppe auch als **schmerzstillende Mittel** gebraucht. Sie erweisen sich besonders wirksam bei Neuralgien, gegen rheumatische Schmerzen, bei Migräne und bei Kopfschmerz im allgemeinen.

Die Schicksale dieser Substanzen im Organismus lassen sich noch nicht mit Sicherheit übersehen. Der Harn nimmt nach dem Gebrauch größerer Gaben derselben häufig, wie nach Carbol, eine mehr oder weniger dunkle Färbung an und wird nach Antipyrin und Thallin beim Zusatz von Eisenchlorid purpurrot. Dabei finden sich in ihm neben den unveränderten Substanzen gepaarte Schwefel- und Glykuron-

säuren und andere nicht näher untersuchte Umwandlungsprodukte.

1. **Antipyrinum**, Pyrazolonum phenyldimethylicum, Antipyrin, Phenyldimethyl-Pyrazolon. Farbloses, neutral reagierendes, in Wasser in allen Verhältnissen lösliches, kristallinisches Pulver. Selbst sehr verdünnte Lösungen geben mit Eisenchlorid eine tiefrote, mit salpetriger Säure eine blaugrüne Färbung. Gaben vergl. oben S. 250.

2. **Salipyrinum**, Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum, Salicylsäure-Antipyrin. In 200 Wasser löslich.

3. **Acetanilidum**, Antifebrin. Farblose, in 230 kalten Wassers lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2—0,5!, täglich 4,0!

4. **Phenacetinum**, Phenacetin. Farblose, in Wasser fast unlösliche Kristallblättchen. Gaben 0,5—1,0!, täglich 3,0!

*5. **Lactopheninum**, Lactophenin. Weißes, kristallinisches Pulver; in Wasser weit leichter löslich als das Phenacetin. Gaben 0,5—1,0, täglich 3,0.

C. Nerven- und Protoplasmagifte der aromatischen Reihe.

Die Verbindungen der aromatischen Reihe zeigen hinsichtlich gewisser Wirkungen und ihres Verhaltens im Organismus eine Übereinstimmung, die es gerechtfertigt erscheinen läßt, ihnen unter diesem Titel eine zusammenfassende Behandlung angedeihen zu lassen, obgleich zahlreiche giftige Verbindungen, namentlich manche Pflanzenstoffe der folgenden Reihe, in denen ebenfalls eine aromatische Grundlage angenommen werden muß, nicht hierher zu zählen sind.

Abgesehen von dem Verhalten der aromatischen Substanzen im Organismus, in welchem sie Oxydationen, Synthesen, Spaltungen und in beschränkterem Maße Reductionen erfahren, kommen sowohl ihre allgemeinen Wirkungen auf die Protoplasmagrundlage aller lebenden Wesen als auch die spezifischen Wirkungen auf das Nervensystem in Betracht. Der Combination dieser Wirkungen untereinander in den verschiedensten Abstufungen bis zum Abtöten des Protoplasmas verdanken sie die große Rolle, die sie als antiseptische, antipathogene und antipyretische Mittel spielen. Bei einer Anzahl dieser Verbindungen, z. B. den Gerbsäuren, treten die localen Veränderungen der Applicationsstellen derartig in den Vordergrund, daß sie zu besonderen Gruppen zusammengestellt werden müssen

29. Gruppe der Salicylsäure.

Zu dieser Gruppe können die aromatischen Säuren und ihre Ester, sowie einige Äther der zweiwertigen Phenole gerechnet werden. Sie bilden mit den Stoffen der vorstehenden und der folgenden Gruppe eine Reihe, etwa in der Weise, daß das eine Ende von der Salicylsäure und parallel mit ihr von dem Antipyrin, das andere von dem Carbol vertreten wird und alle übrigen Verbindungen sich dazwischen gruppieren, indem ein Teil die Mitte der Reihe einnimmt, also der Salicylsäure nicht näher steht als dem Carbol. Die hier befolgte Gruppierung geschieht nur der leichteren Übersichtlichkeit wegen.

Von hervorragendem Interesse in wissenschaftlicher wie in praktischer Hinsicht sind vorläufig nur die Salicylsäure und verschiedene ihrer Abkömmlinge. Die **Wirkung der Salicylsäure auf das Nervensystem** betrifft in ihren höheren Graden die gleichen, im Mittelhirn und dem verlängerten Mark gelegenen Funktionsgebiete, wie die der Stoffe der vorigen Gruppe, nur scheinen die Erregungszustände, insbesondere auf die sogenannten Krampfcentren und die Respiration, noch ausgesprochener zu sein als bei jenen. Gleichzeitig mit diesen Erregungszuständen, die sich in beschleunigter, keuchender Respiration und convulsivischen Krämpfen äußern, stellen sich Erscheinungen des Collaps und lähmungsartige Zustände, besonders in den hinteren Extremitäten, ein.

Eine local ätzende Wirkung hat die Salicylsäure nicht. Doch kann sie nach größeren Gaben durch ihren Einfluß auf die Magenschleimhaut Erbrechen und andere gastrische Symptome hervorbringen. Bei Hunden tritt Erbrechen auch nach subcutaner Einspritzung, also unabhängig von einem direkten Einfluß auf die Magenschleimhaut ein. Auch Idiosynkrasien scheinen vorzukommen, wenigstens hat man das Auftreten von quaddelartigen Ausschlägen beobachtet.

Der **Einfluß der Salicylsäure auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel** im gesunden Zustande und in fieberhaften Krankheiten ist dem Charakter nach der gleiche, wie bei den Stoffen der Antipyringruppe. Auch die Begleiterscheinungen, namentlich die Pulsverlangsamung und alle die mehr oder weniger regelmäßigen und häufigen sowie die zufälligen und selteneren „Nebenwirkungen“, insbesondere Schweiß bei be-

ginnender Entfieberung, Schüttelfröste beim Wiederaansteigen der Temperatur, ferner gastrische Störungen, Hautexantheme, Cyanose, Gehirnsymptome und Collaps, sind die gleichen wie dort.

Vinci¹⁾ teilt einen Fall von tödlich verlaufener Vergiftung mit Natriumsalicylat mit, von welchem ein Mann 35 g durch Verwechslung mit Glaubersalz genommen hatte. Als tödliche Gaben für Hunde fand er 0,45—0,50 g pro kg Körpergewicht bei der Einverleibung durch den Magen, 0,35—0,40 g bei subcutaner Einspritzung. Bei Kaninchen waren 1,60 g in den Magen und 1,20 g subcutan pro kg erforderlich, um den Tod herbeizuführen.

Die Salicylsäure ruft, wie das Chinin, leicht Gehirnsymptome hervor, bestehend in Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit und selbst Delirien. Sie erzeugt auch nicht selten Collaps, besonders dann, wenn sie in Form des rasch resorbierbaren Natriumsalzes gegeben wird.

Sehr bemerkenswert ist die anfängliche starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch den Harn, die an Tieren und bei gesunden Menschen nach dem Gebrauch der Salicylsäure (Jaffé und Wolfsohn, 1876) und des Salols (Kumagawa) eintritt. Sie betrug nach Salicylsäure z. B. am Hunde im Stickstoffgleichgewicht 10—13% (Kumagawa²⁾), und auch bei mangelnder Nahrungsaufnahme während des Natriumsalicylatgebrauchs 18—20% (C. Virchow, 1881), beim Menschen nach 9 und 15 g 11% (Salomé, 1885) der vorher bestehenden Ausscheidung. Die Verminderung der Stickstoffausscheidung tritt consecutiv ein und ist inconstant.

Auch eine vermehrte Harnsäureausscheidung wird durch die Salicylsäure bewirkt. Ulrici³⁾ fand sie in einem Versuch an sich selbst von durchschnittlich 0,596 g auf 0,878, also fast um 48% gesteigert.

Die Salicylsäure und ihr Natriumsalz werden gegenwärtig fast nur noch gegen **acuten Gelenkrheumatismus** angewandt. Sie unterdrücken in dieser Krankheit nicht nur das Fieber, sondern kürzen auch seinen Verlauf ab und lindern die heftigen Schmerzen.

1) Vinci, Archivio di Farmacologia sperimentale. vol. IV. Fasc. II.—III. 1905.

2) a. a. O. oben S. 253.

3) Ulrici, Über pharmakol. Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 46. 321. 1901. Literatur.

In größeren Gaben verursachen die Salicylsäure, ihre Salze und Ester leicht **Nierenreizung** mit Eiweiß, Nierenepithelien und Cylindern im Harn, besonders leicht in Krankheiten. Im Typhus hat man acute Nephritis mit Cylindern und Blut im Harn beobachtet. Es scheint, daß bei längerem Gebrauch an Menschen mit gesunden Nieren tägliche Gaben von 2—3 g Salicylsäure oder ihrer Ester nicht überschritten werden dürfen.¹⁾

Nach den Versuchen von Vinci¹⁾ an Tieren sind Hunde inbezug auf die Schädigung der Nieren durch die Salicylsäure am empfindlichsten. Gaben von 0,2—0,4 g Natriumsalicylat pro kg Körpergewicht, durch den Magen beigebracht, können die Nieren stark schädigen. Selbst nach 0,10 g pro kg Tier, wenn solche Gaben einige Tage hindurch wiederholt wurden, fanden sich Nierenepithelien, Cylinder und Spuren von Eiweiß im Harn.

Der Salicylsäure schließen sich inbezug auf Wirkung und Anwendung ihre Ester und mancherlei andere Derivate an, von denen das Salipyrin, das Salophen und Salokoll bereits bei der Antipyringruppe (oben S. 246 und 248) genannt sind. Die gegenwärtig praktisch wichtigsten Verbindungen sind das Salol und das Aspirin.

Das **Salol** ist der, zuerst von Nencki und Sahli (1886) als Ersatz der Salicylsäure empfohlene Phenylester der letzteren, $C_6H_4.OH.(COOC_6H_5)$. Es ist in Wasser unlöslich und macht weniger leicht Magenbeschwerden als die Salicylsäure und das salicylsaure Natrium, spaltet sich aber im Organismus, hauptsächlich im Darmkanal, in Salicylsäure und Carbol und kann durch das letztere bei den üblichen täglichen Gaben von 5—8 g zu Vergiftungen Veranlassung geben.

In neuester Zeit hat die **Acetylsalicylsäure**, das **Aspirin**, an Stelle der Salicylsäure und des Salols eine ausgedehntere Anwendung bei Neuralgien und Gelenkrheumatismus gefunden. Es ist im Wasser so gut wie unlöslich, wirkt wenig auf den Magen und wird im Organismus, besonders im Darmkanal, in Salicylsäure und Essigsäure gespalten. Da diese Spaltung nicht wie mit einem Schlage verläuft, so erfolgt die Resorption der im Darm abgespaltenen Salicylsäure nicht rasch, sondern

1) Vergl. Brugsch, Therap. d. Gegenw. 1904. 58; G. Vinci, Sulle lesioni istologiche sperimentali del rene determinate dall' acido salicilico etc. Archivio di Farmacologia speriment. vol. IV. 59. 1905. Literatur.

allmählich und stetig, und es bleiben die Folgen der raschen Resorption und Ausscheidung durch die Nieren häufiger aus, als nach der Anwendung der Salicylsäure. Dreser¹⁾ fand in Versuchen am Williamsschen Froschherzapparat, daß das Aspirinnatrium die Arbeitsleistung des Herzens erhöht, während das Salicylnatrium sie herabsetzt. Doch kommt das bei der praktischen Anwendung des Mittels nicht in Betracht, da es nach der Resorption als Salicylsäure zur Wirkung kommt.

Von anderen Salicylsäureverbindungen, welche für therapeutische Zwecke Anwendung gefunden haben, enthalten an Stelle des Phenyls im Salol das Kresalol Kresyl oder Methylphenyl, das Guajacolsalol den Rest des Brenzcatechin-Monomethyläthers, das Alphenol und Betol α - und β -Naphthyl. Das Benzosalin und Vesipyrin sind der Methyl- und Phenylester des Aspirins, das Salacetol und Mesotan die Salicylsäureester der Reste des Acetons und Alkohols, das Glykosal der Monosalicylsäure-Glycerinester.

Es läßt sich vorläufig noch nicht mit Sicherheit übersehen, welche Zusammensetzung die Salicylsäureverbindungen haben müssen, um die günstigsten und am wenigsten schädlichen Wirkungen hervorzubringen. Es scheinen die therapeutisch in positiver und negativer Beziehung maßgebenden Wirkungen mit der mehr oder weniger leichten Abspaltbarkeit der Salicylsäure zusammenzuhängen, so daß, wenn ein anderes Produkt als die Salicylsäure bei der Spaltung entsteht, die Wirkung nach der Resorption nicht so günstig ist.

Hierher gehört auch das **Saligenin**, welches Orthooxybenzylalkohol, also der Alkohol der Salicylsäure ist. Seit es synthetisch aus Carbol und Formaldehyd dargestellt werden kann, wird es für dieselben Zwecke wie die vorstehend genannten Verbindungen auch therapeutisch empfohlen. Es wird im Organismus zu Salicylsäure oxydiert und kann in der Weise wie die letztere nur in dem Maße wirken, als die Oxydation verläuft. Das Mittel würde vielleicht in solchen Fällen von Nutzen sein, in denen dieser gegebene Grad der Wirkung nicht überschritten und längere Zeit hindurch fortgesetzt werden soll. Dabei käme hauptsächlich eine gleichsam chronische Stoffwechselwirkung in Betracht.

Das Glykosid des Saligenins ist das in Salixarten enthaltene Salicin, welches nicht nur gegen Rheumatismus, sondern früher auch gegen Malaria angewendet wurde. Es bewirkt

1) Dreser, Pflügers Arch. 56. 306. 1899.

nach den Untersuchungen von Marmé (1878), wie alle Glieder dieser Gruppe, Convulsionen, Sinken des Blutdrucks und Respirationsstillstand.

Die **Benzoësäure** ist wegen ihres geringen Einflusses auf den Eiweißstoffwechsel und wegen ihrer stärkeren localen Wirkung auf den Magen, durch welche sie Funktionsstörungen des letzteren, unangenehme Sensationen und Erbrechen hervorruft, therapeutisch ohne besondere Bedeutung.

Von den übrigen aromatischen Säuren verdient nur noch die Cinnamyl- oder **Zimmtsäure**, $C_6H_5 \cdot CH=CH \cdot COOH$, einer besonderen Erwähnung. Sie wurde in Form von Einspritzungen in das Blut von Landerer (1892) gegen Tuberkulose empfohlen. Ihr Natriumsalz, welches unter dem Namen Hetol in den Handel kommt, wird auch in Form subcutaner Injectionen angewendet. Nach Art entzündungserregender Substanzen verursacht die Zimmtsäure nach ihrer Einspritzung in das Blut eine enorme Vermehrung der Zahl der Leukocyten im letzteren, wahrscheinlich als Folge einer erhöhten Bildung und einer durch chemotactische Wirkung verstärkten Auswanderung derselben aus ihren Bildungsstätten (Richter und Spiro¹⁾). Diese Art entzündungserregender Wirkung ist es, welche zur langsamen Narbenbildung und zur Heilung der Tuberkulose führen soll.

Auf die Steigerung oder Herabsetzung der Stickstoffausscheidung haben Benzoësäure, Gallussäure, Chinasäure, Zimmtsäure, Mandelsäure, Hippursäure keinen oder nur einen geringen Einfluß.²⁾

Das Lacton **Cumarin**, welches aus der Aceto-o-Oxyzimmtsäure durch Erhitzen entsteht, wirkt nach Ellinger³⁾ stark narkotisch.

Die meisten aromatischen Säuren, insbesondere die Salicylsäure, haben auch **antiseptische Wirkungen**. Die letztere hat man vielfach zur Conservierung von Nahrungsmitteln anzuwenden versucht, und es fragt sich, ob eine solche Anwendung aus Gesundheitsrücksichten statthaft ist. Es handelt sich dabei um die Frage, ob die dauernde, vielleicht jahrelang fortgesetzte Aufnahme kleiner Mengen von Salicylsäure schädlich werden

1) Richter u. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **34**. 289. 1894.

2) Vergl. Ulrici, a. a. O. oben S. 260. Literatur; Přibram, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **51**. 372. 1904.

3) Ellinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 150.

kann. Die Frage läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten. Doch ist die Möglichkeit, vielleicht sogar die Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen, daß alle dem Organismus fremdartigen Stoffe bei einer derartigen schwachen, aber dauernden Einwirkung schließlich nicht ohne Einfluß auf die Gesundheit bleiben werden. Deshalb ist ihr Zusatz zu Nahrungsmitteln entschieden zu beanstanden.

Es kann zweifelhaft erscheinen, ob die Salicylsäure, die auf protoplasmatische Lebensgebilde im allgemeinen eine verhältnißmäßig geringe Wirkung ausübt, Bakterien direkt zu schädigen vermag. Vielleicht unterdrückt sie nur die Lebensbedingungen der letzteren dadurch, daß sie durch ihre Beimengung zum Nährboden diesen für die Bakterien verdirbt.

Die Ester der Salicylsäure können auch zur Desinfection des Darmkanals dienen.

Eine besondere Berücksichtigung verdienen die den gewöhnlichen neutralen Fetten analogen Glycerinester der aromatischen Säuren und vielleicht auch die Glycerinäther der Phenole. Sie passieren wie die Fette den Magen unverändert und werden dann im Darm allmählich verdaut, wobei der aromatische Paarling in Freiheit gesetzt wird und zur Wirkung gelangt. Nach dem Eingeben von Benzoësäure-Glycerinester findet sich bei Hunden freie Benzoësäure sogar in den Fäces, so daß ihr Einfluß sich auf den ganzen Darmkanal erstreckt (1883). Diese Spaltung erfolgt, wie von vornherein anzunehmen war, durch das Pankreasenzym (Blank und Nencki, 1886).

1. *Acidum benzoicum*, Benzoësäure. In 370 Wasser lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2–0,5, täglich 2,0–10,0.

2. *Adeps benzoatus*, Benzoëschmalz. Benzoësäure 1, Schweine-schmalz 99.

3. *Acidum salicylicum*, Salicylsäure. In 500 Wasser lösliches, weißes, kristallinisches Pulver. Gaben 0,5–1,0, täglich bis 15,0, in Emulsionen und Pulvern.

4. *Pulvis salicylicus cum Talco*, Salicylstreupulver. Salicylsäure 3, Weizenstärke 10, Talk 87.

5. *Sebum salicylatum*, Salicyltalg. Salicylsäure 2, Benzoësäure 1, Hammeltalg 97.

6. *Natrium salicylicum*, Natriumsalicylat. In 0,9 Wasser löslich. Gaben wie bei der Salicylsäure, aber in wäßriger Lösung.

7. *Lithium salicylicum*, Lithiumsalicylat. In 20 Wasser löslich.

8. *Salolum*, *Phenylum salicylicum*, Salol, Salicylsäure-Phenylester. Weißes, kristallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gaben 1,0–2,0, täglich 6,0–8,0.

9. *Acidum acetosalicylicum*, Aspirin. Kristallnadeln, in Wasser unlöslich. Gaben 0,5–1,0, täglich 2,0–5,0.

30. Gruppe des Carbols.

Dieser Gruppe gehören im allgemeinen solche Verbindungen der aromatischen Reihe an, welche in ausgesprochener Weise eine abtötende Wirkung auf die protoplasmatischen Elementarorgane aller Lebewesen ausüben und nach der Resorption vor allem die Funktionsgebiete des Mittelgehirns und verlängerten Marks vergiften und dadurch leicht Collaps verursachen. Man kann sie daher nicht, wie die Stoffe der Salicylsäuregruppe, gegen Fieber und Neuralgien anwenden. Dagegen haben sie eine hervorragende Bedeutung als **Desinfektionsmittel**.

Man könnte diese Gruppe auch ganz im allgemeinen als Gruppe der einwertigen Phenole und ihrer Äther bezeichnen, weil diese Verbindungen das Hauptinteresse in Anspruch nehmen. Aber ihnen müssen auch die Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe sowie manche Verbindung der Naphthalin-Gruppe angegliedert werden.

Vielseitig in bezug auf seine Geschichte, seine Wirkungen, seine Schicksale im Organismus und seine praktische Bedeutung ist das **Carbol** oder die **Carbolsäure**, $C_6H_5.OH$, auch wohl schlechtweg **Phenol** genannt. Der Charakter der Wirkung aller übrigen Verbindungen dieser Gruppe stimmt mit dem des Carbols überein, und für die quantitativen Abweichungen kann dieses als Maßstab dienen.

Dem Carbol fehlen auch die **local ätzenden Wirkungen** nicht. Es ist sogar ein starkes Ätzmittel, dessen concentrirtere Lösungen an der äußeren Haut brennenden Schmerz, Schrumpfung und Ablösung der Epidermis bewirken, wobei die betroffene Stelle sich erst rötet und dann eine braune Färbung annimmt. Die unverdünnte Substanz erzeugt einen trockenen Ätzschorf, der sich später ohne Eiterung abstößt. Verdünntere Lösungen verursachen leicht ein direktes Absterben der Gewebe. Diese ätzende und nekrotisierende Wirkung, die durch die Flüchtigkeit sehr begünstigt wird, kann bei der praktischen Anwendung des Carbols in verschiedener Weise störend und schädlich werden. Bei innerlicher Anwendung entstehen leicht Appetitlosigkeit, Magenschmerz, Übelkeit und Erbrechen, bei Vergiftungen sogar Gastroenteritis. Entzündliche Zustände der Wundflächen, sogar locale Gangrän der Finger und Zehen,

Nephritis bei der Ausscheidung durch die Nieren sind die besonders hervorzuhebenden übrigen Folgezustände.

Ähnlich gestaltet sich das locale Verhalten anderer Phenole, namentlich auch des Kreosots und des Rohkresols, welche Gemenge von Phenolen und Phenoläthern bilden. Diese Substanzen sowie auch das Brenzcatechin haben wie das Carbol die Eigenschaft, Eiweißstoffe, namentlich an lebenden Geweben, zum Gerinnen zu bringen. Davon hängt zum Teil auch die Bildung der Ätzschorfe ab.

Die **Wirkungen des Carbols auf das Nervensystem**, welche die Ursache von Vergiftungen infolge seiner Anwendung bei der antiseptischen Wundbehandlung bilden, betreffen in erster Linie das verlängerte Mark, dessen verschiedene Centren anfänglich in der Regel erregt und hernach gelähmt werden, in zweiter Linie wird dann das Gehirn und Rückenmark ergriffen. Es verursacht dementsprechend an Tieren Muskelzuckungen und Krämpfe, die zum Teil auch von einer tetanisierenden Wirkung auf das Rückenmark abhängen, ferner frequente und dyspnoische Atmung und Steigerung des Blutdrucks. Letzteres hat man bei langsamer Resorption des Giftes von der Haut aus beobachtet (Hoppe-Seyler, 1872). Einspritzung einer Carbol-lösung in das Blut und überhaupt schnell verlaufende Vergiftungen führen dagegen ohne vorausgehende Krämpfe Lähmung des Centralnervensystems und nach Gies (1880) auch der Ursprünge der Gefäßnerven und starkes Sinken des Blutdrucks anscheinend ohne Veränderung der Herztätigkeit herbei. Die Pulsfrequenz wird von den Krämpfen beeinflusst. Außerdem machen sich vor der allgemeinen, zum Tode führenden Lähmung Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen bemerkbar.

An Menschen treten bei der Carbolvergiftung vor allem Gehirnsymptome auf; anfangs Kopfschmerz, Schwindel, Mattigkeit, Eingenommenheit des Kopfes, dann Betäubung, Delirien. Daneben hat man vermehrte Schweiß- und Speichelsekretion beobachtet, letztere in hervorragendem Maße auch bei Tieren. Ob Atropin diese Hypersekretionen beseitigt, ist nicht bekannt. Von einer vermehrten Schleimsekretion in den Bronchien hängt vermutlich der Husten ab, der sich zuweilen beim Carbolgebrauch einstellt.

Der Tod erfolgt an Menschen und Tieren unter den Erscheinungen des Collaps durch gleichzeitige Lähmung der Funktionsgebiete des Mittelhirns, der Respirations- und Gefäß-

nervencentren und kann durch künstliche Respiration nicht abgewendet werden.

Man hat die **Kresole** früher für weniger giftig, d. h. für weniger stark auf das Nervensystem wirkend gehalten als das Carbol und sie zum Teil deshalb neuerdings dem letzteren gegenüber bevorzugt. Indessen ist ihre Giftigkeit mindestens ebenso groß wie die des Carbols. Auch die Wirkungen sind im wesentlichen die gleichen.¹⁾

Ähnliche Wirkungen auf das Nervensystem wie das Carbol bringen die drei Dioxybenzole, Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin, hervor. Ersteres wirkt am stärksten (Brieger, 1879); doch sind alle weniger giftig als das Carbol. Das Gleiche gilt inbezug auf den Grundcharakter der Wirkung von dem Naphthalin, Naphthol und vielen aromatischen Verbindungen. Das Pyrogallol, das sehr giftig ist, verändert auch das Blut, welches bei der Vergiftung eine schokolade- oder kaffeebraune Färbung annimmt (Jüdel, 1868). Letztere wird durch die Zersetzungsprodukte des Pyrogallols und anscheinend auch durch Methämoglobin bedingt.

Die **Anwendung der aromatischen Verbindungen als Desinfectionsmittel** ist eine Errungenschaft der neuesten Zeit.

Im Jahre 1832 stellte Reichenbach aus dem Holzteer eine Flüssigkeit dar, die er Kreosot nannte und die sich später als ein Gemenge von Phenolen und Phenoläthern erwies.

Da das Kreosot sich auch im Rauche findet und letzterer Fleisch und andere animalische Produkte zu conservieren vermag, so gelangte Reichenbach zu dem Schluß, daß dieser Körper der fäulnißwidrige Bestandteil des Rauches sei, und fand diese Annahme durch besondere Versuche bestätigt. Die gleichen fäulnißwidrigen Eigenschaften zeigte die bald darauf von Runge aus dem Steinkohlenteer dargestellte Carbolsäure.

Ogleich schon in früheren Zeiten der Teer und andere Produkte der trockenen Destillation als Antiseptica dienten und später auch das Kreosot bei fauligen Geschwüren empfohlen wurde, „um die Fäulniß der abgeschiedenen Materien zu verhindern“, so fanden doch diese Tatsachen wenig Beachtung, und es ist der neuesten Zeit vorbehalten geblieben, der Carbolsäure und anderen aromatischen Substanzen eine wichtige Rolle bei der chirurgischen Wundbehandlung zuzuweisen.

Die desinficierende Wirkung der aromatischen Substanzen beruht darauf, daß sie, in derselben Weise wie es beim Chinin

1) Tollens, Üb. d. Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 52, 220. 1905. Wandel, Zur Pathologie der Lysol- und Kresolvergiftung. ibid. 56, 161. 1907.

bereits auseinandergesetzt ist (vergl. oben S. 229 und 230), Gärungs- und Fäulnißorganismen, Parasiten und pathogene Gebilde vergiften und dadurch vernichten oder ihre Weiterentwicklung verhindern. Da es sich dabei um keine eigentlich chemisch zerstörende oder ätzende, sondern um eine moleculare Wirkung (vergl. oben S. 3, 4 und 18) handelt, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß es spezifische Gifte für bestimmte Arten solcher Mikroorganismen gibt.

Gegenüber dem Chlor und den meisten Metallsalzen bieten die Desinfectionsmittel dieser Gruppe den in vielen Fällen wichtigen Vorteil, daß sie in den faulenden und gärenden Gemengen nicht an eiweißartige Substanzen gebunden und infolgedessen nicht unwirksam gemacht werden, sondern ungehindert ihren giftigen Einfluß auf Bakterien und andere niedere Organismen entfalten können. Selbst das Carbol, welches Eiweiß zum Gerinnen bringt, bildet mit diesem keine Verbindung (Bill, 1872).

Von allen aromatischen Verbindungen sind die Phenole und ihre Äther als Desinfectionsmittel und Antiseptica am wirksamsten. Unter ihnen behauptet das **Carbol** immer noch eine hervorragendere Stellung. In flüssigen und festen Gemengen organischer Stoffe werden Gärungs- und Fäulnißvorgänge unterdrückt oder ihr Eintreten verhindert, wenn solche Gemenge 0,5—1,0% Carbol enthalten. An Wunden genügen Lösungen von 0,2—0,3%, um die Entwicklung pathogener Bakterien zu verhindern.

Das Carbol wird von allen Applicationsstellen, auch von der äußeren Haut und von Wundflächen aus, sehr leicht resorbiert. Infolgedessen können von ausgedehnten Wundflächen so große Mengen resorbiert werden, daß Vergiftungen entstehen, die einen mehr chronischen Verlauf haben und im wesentlichen die Erscheinungen eines Collaps bieten.

Im Organismus paart sich das Carbol mit Schwefelsäure und Glykuronsäure zu Äthersäuren oder Estern. Bei der Spaltung dieser Verbindungen wird das Carbol wieder frei, und nach reichlicherer Aufnahme des letzteren entstehen dabei auch die Dioxybenzole, Brenzcatechin und Hydrochinon. Beim Stehen des entleerten Harns werden diese Dioxybenzole durch fermentative Spaltung aus den gepaarten Verbindungen in Freiheit gesetzt, erleiden dann an der Luft, zumal wenn der Harn alkalisch ist, eine Oxydation, und die dabei entstandenen Produkte bedingen die bekannte dunkle Färbung des Car-

bolharns, welche natürlich auch dann eintritt, wenn von vornherein Brenzcatechin oder Hydrochinon einverleibt werden.

Auch zahlreiche andere aromatische Substanzen veranlassen solche dunkle Färbungen des Harns. Es handelt sich dabei wohl immer um Zersetzungsprodukte mehrwertiger Phenole. Nach Naphthalin wird der Harn braun.

Ein Gemenge der drei **Kresole**, welche ortsisomere Toluolphenole sind und auch als Methylcarbole aufgefaßt werden können, findet gegenwärtig eine ausgedehnte Anwendung bei der Wundbehandlung. Dieses Gemenge enthält noch andere, namentlich dunkelgefärbte Teerbestandteile und wird gewöhnlich in Form des Lysols oder des Liquor Cresoli saponatus angewendet. Diese bestehen aus Lösungen von ungefähr 50 % der Kresole in viel Seife und wenig Wasser.

Die Kresole sind, wie oben (S. 267) erwähnt, bei gleichen Gaben nach der Resorption zwar nicht weniger giftig als das Carbol, zugleich aber auch antiseptisch wirksamer als das letztere, so daß man von ihnen geringere, also weniger giftige Mengen braucht als vom Carbol, um eine gleich starke Antisepsis zu erreichen. Außerdem scheinen sie schwerer resorbierbar zu sein als jenes. Nach der Aufnahme in den Magen sollen ein einjähriges Kind 10 g, ein 4 jähriger Knabe 25 g und Erwachsene bis 100 g Lysol ohne tödliche Folgen überstanden haben.¹⁾

Die tödlichen Gaben betragen bei subcutaner Anwendung pro kg Körpergewicht an Katzen vom Parakresol 0,08, vom Orthokresol 0,09 und vom Metakresol 0,12 g (Wandel), an Kaninchen 0,30 vom Para-, 0,45 vom Ortho- und 0,50 g vom Metakresol (Meili, 1891). Beim Hund waren 0,6 - 1,0 g pro kg tödlich (Wandel).

Die Kresole gehen auch in die Galle über, im freien oder gebundenen Zustande und verursachen eine parenchymatöse Hepatitis bis zur ausgedehnten Nekrose. Nach großen Mengen der aufgenommenen Kresole erleiden auch die Nieren eine Schädigung.²⁾

Beim Hantieren mit dem Lysol und anderen Kresolpräparaten nehmen die Kleider und Haare der betreffenden Personen einen höchst unangenehmen, fest haftenden und fast unverilgbaren Geruch an, der anscheinend durch Oxydation an der Luft aus dem Kresolgemenge gebildet wird.

Dem Carbol und den Kresolen schließen sich hinsichtlich der Stärke der desinficierenden Wirkung das Thymol,

1) Vergl. Wandel, a. a. O. oben S. 267.

2) Vergl. Wandel, a. a. O. oben S. 267, und Bial, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 416. 1907.

Guajacol, Kreosol und das hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden letzteren bestehende Kreosot, sowie die Kohlensäureester der Bestandteile des letzteren, das sogenannte Kreosolcarbonat und das Guajacolcarbonat an. Schwächer als diese Substanzen und das Carbol wirken die Dioxybenzole Brenzcatechin, Hydrochinon, Resorcin und endlich das Pyrogallol und β -Naphthol; sie sind aber immerhin noch ganz kräftige Desinfectionsmittel. Das Pyrogallol unterdrückt Gärungen und Fäulnißvorgänge in Mengen von 1—3% der zu desinficierenden Massen (Bovet, 1879). Vom Thymol, welches sich erst in 1100 Teilen Wasser löst, muß jenen wenigstens so viel zugesetzt werden, daß sie von dem Mittel beständig gesättigt sind.

Die Kohlenwasserstoffe wirken wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser nur dann stärker antiseptisch, wenn sie bei gewöhnlicher Temperatur in genügendem Maße flüchtig sind, um mit ihren Dämpfen die zu desinficierenden Objecte zu imprägnieren. Es muß aber stets ein großer Überschuß des Mittels, z. B. des Naphthalins, angewendet werden, damit die Dämpfe sich während längerer Zeit in voller Stärke entwickeln.

Auch die Farbstoffe der aromatischen Reihe, darunter die Anilinfarben, wirken desinficierend und haften lange an den Applicationsstellen. Seit einer Reihe von Jahren finden deshalb das Methylviolett und das Auramin unter dem Namen blaues und gelbes Pyoktanin mit Vorteil praktische Anwendung. (Stilling).

Die **Auswahl der einzelnen Desinfectionsmittel** hängt im wesentlichen von den Objecten ab, die desinficiert werden sollen.

Handelt es sich um Auswurfsmassen, z. B. menschliche Dejectionen, Latrineninhalt, so ist die Auswahl nur durch die Kosten beschränkt. Man wird daher nicht die reine Carbolsäure, geschweige denn andere chemisch reine Stoffe anwenden, sondern sich mit den rohen Teerbestandteilen begnügen, die hier keinerlei Nachteile haben. Das Vermischen solcher Massen mit roher Carbolsäure oder in Ermangelung derselben mit Teer und das Austeeren der Behälter erfüllt in vielen Fällen den Zweck vollständig.

Sollen dagegen Wohnräume, Behälter zum Aufbewahren von Nahrungsmitteln, Hausgeräte, Kleider und andere Gebrauchsgegenstände desinficiert werden, so ist bei der Auswahl

darauf Rücksicht zu nehmen, daß solche Gegenstände durch die angewandten Mittel nicht beschädigt oder mit fest haftenden übelriechenden Substanzen, z. B. Carbol, verunreinigt werden. Die Anwendung dieser Mittel ist daher für solche Zwecke im ganzen eine beschränkte, zumal die für den Erfolg notwendige Imprägnierung aller Teile in den seltensten Fällen ausführbar ist.

Von der Verwendung als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken sind die meisten dieser Desinfectionsmittel, abgesehen von ihrem meist unangenehmen Geruch und Geschmack, wegen ihrer giftigen Wirkungen auf den Organismus ausgeschlossen. Von den zur vorigen Gruppe gehörenden Substanzen wird gegenwärtig für derartige Zwecke vielleicht noch die Salicylsäure, hauptsächlich wohl zur besseren Conservierung des Bieres, gebraucht (vergl. oben S. 263 und 264).

Die giftigen Wirkungen sind auch bei der localen Desinfection am lebenden Organismus, insbesondere an Operations- und anderen Wunden, bei der Auswahl der anzuwendenden Mittel zu berücksichtigen.

Je stärker eine Substanz auf das lebende Protoplasma im allgemeinen giftig wirkt und je weniger sie dabei nach ihrer Resorption das Nervensystem afficiert, desto leichter läßt sich durch sie an den Applicationsstellen die Desinfection ohne Schädigung des Gesamtorganismus herbeiführen. Zwar sind auch Substanzen von dieser Beschaffenheit infolge ihrer Wirkungen auf das Protoplasma nicht ungiftig, wenn sie in größeren Mengen in das Blut gelangen, in dessen kann ihre Anwendung derartig reguliert werden, daß an den Applicationsstellen eine genügend starke Desinfection erfolgt, ohne daß schädliche Mengen resorbiert werden. Denn an jenen befindet sich das Mittel in größerer Concentration und wirkt deshalb antiseptisch, während nach der allmählich erfolgenden Resorption durch Verteilung im Organismus eine solche Verdünnung herbeigeführt wird, daß eine merkliche Wirkung nicht eintreten kann. Eine geschickte Handhabung gestattet daher auch die Anwendung von Substanzen, die wie das Carbol sehr stark auf das Nervensystem wirken und leicht resorbiert werden.

In manchen Fällen können die in Wasser unlöslichen festen, aber bei gewöhnlicher Temperatur noch flüchtigen Kohlenwasserstoffe den Vorzug verdienen, weil ihre Resorption langsam erfolgt und die Ausscheidung mit dieser Schritt hält, und weil sie deshalb, selbst wenn sie nicht ganz ungiftig sind, in großem Überschuß auf die Wunden gebracht werden dürfen. Darauf hat man z. B. die Bedeutung des Thymols begründet. Obenan steht aber immer noch das Carbol.

In den letzten Jahren ist eine größere Anzahl von aromatischen Verbindungen in reinem oder rohem Zustande oder in Form von Gemengen als Desinfectionsmittel bei der Wundbehandlung in den Handel gebracht und empfohlen worden, darunter die bereits oben (S. 269 und 270) genannten und einige andere Phenoläther (Eugenol), dann einzelne Sulfosäuren und deren Salze (Aseptol oder Sozolsäure, Asaprol), die Phenylborsäure, das schon oben genannte Pyoktanin und Gemenge von Rohkresolen in verschiedener Form (Saprol, Creolin). Es war in Rücksicht auf die starke antiseptische Wirkung des Jodoforms geboten, Jodsubstitutionsprodukte aromatischer Verbindungen einer methodischen Prüfung zu unterziehen. Gegenwärtig finden sich verschiedene solcher Substanzen im Handel. Es genügt, hier das Jodthymol (Aristol), das Trijodkresol (Losophan) und verschiedene jodierte Sulfosäuren (Sozjodol, Pikrol, Loretin, Antiseptol) zu nennen. Sie sind, wie bereits oben (S. 65) hervorgehoben ist, nicht wirksamer als die jodfreien Verbindungen.

Der Vorzug, den die Desinfectionsmittel aus der aromatischen Reihe gegenüber den Metallsalzen, z. B. dem Zinkchlorid, in vielen Fällen bei der antiseptischen Wundbehandlung verdienen, besteht auch darin, daß sie keine Gewebszerstörung, wenigstens nicht in größerem Umfange, hervortringen.

Als Mittel zur Bekämpfung der Lungentuberkulose durch Desinfection hat man außer Carbol und Kreosot noch Guajacol, Guajacolcarbonat, Alantol, Eucalyptol und manches andere, innerlich genommen und in Dampfform inhaliert, empfohlen und angewendet. Daß die Zimmtsäure nicht zur Desinfection, sondern wegen ihres Einflusses auf die Bildung von Leukocyten und auf eine erhöhte Ausfuhr derselben in das Blut gegen Tuberkulose empfohlen wird, ist bereits oben (S. 263) erwähnt.

Die Stoffe dieser Gruppe vernichten allerdings nicht nur die Fäulnißorganismen und deren Keime, sondern verursachen auch in der Umgebung der Applicationsstelle ein Absterben von Gewebeelementen, die dann abgestoßen werden, so daß der Effect der gleiche ist wie bei der eigentlichen Ätzung. Indeß geschieht dieses in den meisten Fällen nur in beschränktem Maße. Selbst das in concentrirtem Zustande heftig ätzende und nekrotisierende Carbol führt in den verdünnten Lösungen, wie sie gewöhnlich zur Anwendung kommen, zu keiner erheblichen Abtötung und Zerstörung der Gewebe. Dabei werden die niederen Organismen wohl nicht immer einfach vernichtet, sondern nur in ihrer Entwicklung gehemmt. Das genügt aber, um sie während der Dauer der antiseptischen Behandlung unschädlich zu machen, bis an den Wunden und Geschwüren die Heilung eingetreten ist.

Bei der Desinfection am lebenden Organismus kommt auch der Verdauungskanal in Betracht. Die Mundhöhle und der Magen bieten der Application geeigneter Desinfectionsmittel dieser Klasse keine besonderen Schwierigkeiten. Bei Magenkatarrhen, die von Gärungsvorgängen abhängen, ist das Carbol in Gaben von 0,05—0,10 ein sehr wirksames Mittel. Da im Darm schon unter gewöhnlichen Verhältnissen Fäulnisvorgänge stattfinden, so wird bei krankhaften Zuständen um so öfter Veranlassung geboten sein, hier eine Desinfection vorzunehmen. In die tieferen Teile des Darmkanals gelangen aber nur die schwerer resorbierbaren Substanzen. Daher müssen die an dieser Localität als Antiseptica in Anwendung gezogenen aromatischen Verbindungen hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Resorbierbarkeit im Magen die gleichen Eigenschaften haben, wie die als Abführmittel und als Anthelminthica dienenden Stoffe. Außer den oben (S. 264) bereits genannten Mitteln ist für diesen Zweck das Thymol besonders beachtenswert.

Als Fiebermittel können die Stoffe dieser Gruppe nicht gebraucht werden, weil sie leicht Collaps verursachen. Dieser folgt entweder sehr bald auf die Verminderung der Körpertemperatur oder fällt mit ihr zusammen oder wird selbst die Ursache ihres Sinkens. Beim Carbol hat man es immer mit Collapstemperaturen zu tun, wenn sein Einfluß in dieser Richtung überhaupt zur Wahrnehmung kommt.

1. *Acidum Carbolicum*, Carbolsäure, Carbol, Phenol. Kristallinische, farblose oder schwach rötlich gefärbte, bei 16° in 15 Wasser (6,5:100) lösliche Masse. Gaben 0,05—0,1!, täglich bis 0,3! in Pillen oder stark verdünnten Lösungen.

2. *Acidum carbolicum liquefactum*, verflüssigte Carbolsäure. Eine Mischung von 10 Carbolsäure und 1 Wasser. In 14 Wasser löslich.

3. *Aqua carbolisata*, Carbolwasser. Enthält 2% Carbolsäure.

4. *Creosotum*, Kreosot. Aus Buchenholzteer gewonnene, gelbliche, sich an der Luft bräunende Flüssigkeit, welche vorwiegend aus Guajacol und Kreosolen besteht. Gaben 0,5!, täglich 1,5!

5. *Pilulae Creosoti*. Jede Pille enthält 0,05 Kreosot.

6. *Cresolum crudum*, rohes Kresol. Gemenge von Toluolphenolen. Gelbbraune, in Wasser nicht völlig lösliche Flüssigkeit.

7. *Liquor Cresolisaponatus*, Kresolseifenlösung. Rohes Kresol 1, Kaliseife 1 zusammengeschmolzen.

8. *Aqua cresolica*. Kresolseifenlösung 1, Wasser 9.

9. *Thymolum*, Thymol, $C_6H_3(C_3H_7)(CH_3)(OH)$; findet sich im Thymianöl. Farblose, in 1100 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,1—1,0, in alkoholischen Lösungen und Emulsionen.

10. **Mentholum**, Menthol, Pfefferminzcampher. Farblose, in Wasser fast unlösliche, mit Wasserdämpfen leicht flüchtige Kristalle vom Geruch und Geschmack der Pfefferminze.

11. **Naphthalinum**. Farblose Kristallblätter. Unlöslich in Wasser.

12. **Naphtholum**, β -Naphthol. Farblose, in 1000 kaltem Wasser, leicht in Kali- und Natronlauge lösliche Kristallblättchen. Äußerlich in Form von Salben oder alkoholischen Lösungen.

13. **Resorcinum**, Resorcin, Metadioxybenzol. Farblose oder gelbliche Kristalle, in Wasser sehr leicht löslich. Gaben 0,2—0,5.

14. **Pyrogallolum**, Pyrogallol, Pyrogallussäure. In 2—3 Wasser lösliche Blättchen. Zersetzt sich an der Luft bei Gegenwart von Alkalien rasch unter Schwarzfärbung. Äußerlich in Lösungen oder Salbenform.

15. **Pix liquida**, Holzteer; vornehmlich von *Pinus silvestris* und *Larix sibirica*.

16. **Aqua picis**, Teerwasser. Mit gepulvertem Bimstein gemischter Teer wird mit Wasser geschüttelt. Die Flüssigkeit kann wie schwaches Carbolwasser verwendet werden.

17. **Benzoë**, Benzoëharz; von *Styrax Benzoïn*. Harz- und Benzoëssäure enthaltend.

18. **Tinctura Benzoës**. Benzoë 1, Weingeist 5.

19. **Balsamum peruvianum**, Perubalsam; von *Toluifera Pereirae* (*Myroxylon Pereirae*). Bestandteile: Cinnamein (Zimmtsäure-Benzylester) und Styracin (Zimmtsäure-Zimmtester).

20. **Styrax**, Storax. Durch Auskochen und Auspressen der inneren Rinde von *Liquidambar orientalis* gewonnene dickflüssige, graue Harzmasse.

21. **Balsamum toluitanum**, Tolubalsam; Harz von *Toluifera Balsamum* (*Myroxylon Toluifera*).

Von den flüssigen Harzen und Balsamen dienen der Perubalsam und der flüssige Storax auch zur Tötung von Krätzmilben.

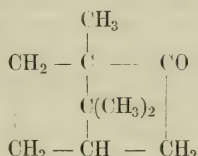
D. Nerven- und Muskelgifte der Campher- und Terpenreihe.

Die Campher und Terpene sind sogenannte Cycloverbindungen. Sie enthalten wie die aromatischen Verbindungen einen Ring, der aber durch einen Kohlenwasserstoff geteilt ist, und unterscheiden sich von jenen außerdem durch einen größeren Gehalt an Wasserstoff und durch mancherlei Reactionen. Auch in pharmakologischer Hinsicht weichen sie erheblich von den Verbindungen der aromatischen Reihe ab. Einzelne Campher, wie das Menthol, werden wegen der Art ihrer Anwendung zweckmäßig der Carbolgruppe zugewiesen, während die Bedeutung der Terpene hauptsächlich von ihren localen nutritiven Wir-

kungen abhängt, so daß sie daher bei den Agentien dieser Kategorie ihren Platz finden mögen.

31. Gruppe des Camphers.

Zu dieser Gruppe gehören nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen nur wenige von den vielen cyclischen Verbindungen, vor allem der gewöhnliche, rechtsdrehende **Campher**, für welchen jetzt allgemein die folgende Constitution angenommen wird:



Der Campher ist ein kräftiges **Erregungsmittel des centralen Nervensystems**, namentlich der verschiedenen Funktionsgebiete des verlängerten Markes, aber auch des Großgehirns, während Lähmungszustände dieser Gebiete, im Gegensatz zu den Wirkungen der Stoffe der Carbolgruppe, an Warmblütern selbst bei den schweren Vergiftungen nur wenig hervortreten und sich nicht durchgehends als direkte Campherwirkungen nachweisen lassen. Von peripheren Organen scheint bei Warmblütern nur das Herz direkt vom Campher beeinflußt zu werden.

Charakteristisch ist bei Säugetieren nach mäßigen Gaben und zu Anfang der hochgradigen Wirkung ein lebhafter Bewegungstrieb. Hunde traben keuchend, mit offenem Maule unablässig an den Wänden des Zimmers umher. Dabei scheinen auch ihre psychischen Funktionen gestört zu sein, indem sie ihnen bekannte Personen und Gegenstände nicht erkennen und vor denselben zurückschrecken. Dann werden die Tiere von heftigen, oft ganz plötzlich ausbrechenden epileptiformen Convulsionen befallen, die meist nur 5—10 Minuten anhalten und dann einem fast normalen Verhalten der Tiere Platz machen, um nach einer kürzeren oder längeren Pause von neuem auszubrechen. Auch nach den schwersten Vergiftungen, wenn die Krampfanfälle sich mehrfach in kurzen Intervallen wiederholen, tritt bei Hunden vollständige Erholung ein. Lähmungszustände kommen dabei nicht vor.

Die hochgradige motorische Unruhe und die Krämpfe beherrschen derartig das Vergiftungsbild, daß die von der Erregung der betreffenden Medullargebiete abhängigen Veränderungen der Respiration und der Pulsfrequenz unmittelbar gar nicht festgestellt werden können. Doch wird die Respiration schon vor dem Ausbruch der Krämpfe frequent und keuchend. An curarisierten Tieren läßt sich eine ebenfalls periodische und daher von Erregung der Gefäßnervencentren abhängige Steigerung des Blutdrucks nachweisen.

Bemerkenswert ist, daß Hunde und auch Füchse und Wölfe keinen Widerwillen gegen den Campher haben, nach seiner Aufnahme auch kein Erbrechen bekommen. Hunde verschlingen Campher in Fleisch gehüllt oder mit demselben vermischt nicht weniger begierig wie reines Fleisch. In nördlichen Gegenden pflegt man Fangeisen und Köder für Wölfe und Füchse mit Campher zu bestreichen und zu imprägnieren, um andere, die Tiere abschreckende Gerüche zu verdecken.

Bei den Untersuchungen über die Ausscheidung des Camphers im Harn in Form der Camphoglykuronsäure¹⁾ gelang es, an mittelgroße Hunde bis 30g Campher täglich zu verfüttern. In solchen Fällen kommt es gewöhnlich nur nach der ersten Gabe von 3—4g zu krampfhaften Erscheinungen; nach den späteren, selbst größeren Gaben bleiben die Krämpfe infolge von Gewöhnung vollständig aus. Wenn nach der Einführung von 3—4g Campher in sehr fein verteiltem, emulsioniertem Zustande in den Magen kleinerer Hunde die heftigsten epileptiformen Convulsionen aufgetreten sind, so bleiben an diesen Tieren nach erfolgter Erholung weitere derartige Gaben in der Regel ohne jede Wirkung.

An Menschen sind die gewöhnlichen Erscheinungen nach kleineren Gaben von Campher: Schwindel, Kopfschmerz, Verwirrung der Ideen, Delirien, erst Steigerung, dann Abnahme der Pulsfrequenz, Rüte des Gesichts, Bewußtlosigkeit und Convulsionen.

Vergiftungen an Menschen mit Campher sind sehr selten. Ganz zuverlässig beobachtete Todesfälle infolge von Resorption scheinen überhaupt nicht vorgekommen zu sein. Sicher ist, daß nach Gaben von 10—15g schwere Vergiftungserscheinungen auftreten, wie heftige Magenschmerzen infolge localer Reizung, psychische Exaltationszustände, Erregung sensibler Gebiete in Form von Empfindungen in der Haut und von Hallucinationen des Gesichts und Gehörs, später auch wohl Lähmungszustände der letzteren, dann heftige Convulsionen im comatösen Zustande, aber es erfolgt vollständige Genesung.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. 422. 1879.

An Fröschen bleiben die Krämpfe aus. Nur an Sommerfröschen lassen sich zuweilen einige Andeutungen einer krampfhaften Erregung nachweisen. Es tritt vielmehr von vornherein allgemeine Lähmung ein, und dann sind die Endigungen der motorischen Nerven unerregbar geworden. Auch wenn man sie durch die bekannte Versuchsanordnung vor dieser curarinartigen Wirkung schützt, stellen sich dennoch Krampferscheinungen in den unvergifteten Gliedern nicht ein. Es scheint, daß der Campher an diesen Tieren das Rückenmark lähmt, und zwar so, daß auch dadurch und nicht bloß durch die Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven die Fortleitung der von dem verlängerten Mark ausgehenden Erregung zu den Muskeln verhindert wird (Wiedemann¹⁾).

Die Erregung der Respirationscentren durch den Campher hat in Tierversuchen eine Steigerung des geatmeten Luftvolums zur Folge (Alexander-Lewin).

Die normale Körpertemperatur wird direkt nur wenig oder gar nicht durch den Campher beeinflusst. Wenn sie aber durch den Wärmestich (vergl. oben S. 254) oder durch Jaucheeinspritzung auf 40—41° gesteigert ist, so wird sie durch den Campher herabgesetzt²⁾.

In ausgesprochener Weise wirkt der **Champher auf das Herz**. Nach allen bisher bekannten Tatsachen muß man annehmen, daß nach kleineren Gaben diese Wirkung in einer funktionellen Erregung sowohl aller Teile des Herzmuskels als auch sämtlicher Herznerven besteht. Dadurch wird gleichzeitig einerseits die Contractionstätigkeit des Herzens erhöht und andererseits die Hemmung seitens der mit den Vagusfasern im Zusammenhang stehenden nervösen sowie auch der muskulösen Hemmungsvorrichtungen verstärkt. Dazu kommt, daß größere Gaben eine Abschwächung der Herzcontractionen zur Folge haben.

Diese Wirkungen können bei Menschen und in Versuchen an Tieren unter verschiedenen Umständen und auch in den einzelnen Phasen desselben Versuches nach verschiedenen Gaben und Applicationsweisen in mannigfacher Weise gegeneinander abgestuft sein, so daß bald die Pulsationsstärke und bald die Hemmungskraft überwiegt. Infolgedessen kommen Vermehrung und Verminderung der Pulsfrequenz, Vergrößerung oder Verkleinerung des Pulsvolums, Erhöhung und Erniedrigung des Blutdrucks durcheinander vor und machen es beim Campher

1) Wiedemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **6**. 216. 1876.

2) Vergl. Wagener, Unters. üb. d. Wirkung des Camphers und der Camphersäure. Diss. Marburg 1889 (Jaucheeinspritzung) und Hayashi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 247. 1903 (Wärmestich).

schwieriger als bei anderen Stoffen, die experimentell beobachteten Tatsachen richtig zu deuten.

Die Erregung des Herzmuskels läßt sich am Froschherzen direkt nachweisen. Wird das letztere durch Muscarin oder durch Gifte, welche die Muskeleerregbarkeit abschwächen, zum Stillstand gebracht, so ruft Champher bei jeder Art der Application, auch bei der Einwirkung in Dampfform, wieder lebhaftere Pulsationen hervor. Auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz (Herznarkose, vergl. oben S. 31) wird nach den Versuchen von Boehme¹⁾ häufig durch Campher zu neuer Tätigkeit angeregt.

Infolge dieser Wirkung auf den Herzmuskel und auf die motorischen Nerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, steigt der Blutdruck. An tief mit Chloralhydrat narkotisierten Kaninchen wird der sehr niedrige Blutdruck zuweilen auf das Doppelte erhöht, z. B. von 38 auf 80 (Maki²⁾) und von 26—30 auf 60—65 mm Hg (Alexander-Lewin³⁾). Da die Gefäßnervencentren in den Graden der Narkose, welche den Blutdruck so tief erniedrigen, gelähmt sind, so ist in diesem Falle eine Erregung derselben und eine davon abhängige Gefäßverengung als Ursache der Blutdrucksteigerung ausgeschlossen.

Da indifferente Emulsionen namentlich an Hunden bei der Einspritzung in das Blut keinen merklichen Einfluß auf den Blutdruck und die Kreislaufverhältnisse haben, so läßt sich der Champher bei Blutdruckversuchen auch in dieser Form anwenden. Unmittelbar nach der Einspritzung von 0,08—0,10 Champher in das Blut von Hunden sinkt der Blutdruck stark, die Pulsfrequenz ist verlangsamt und die Pulserhebungen werden größer. Diese Veränderungen des Blutdrucks und der Pulse stimmen vollkommen mit der Hemmungswirkung überein, wie sie durch Vagusreizung oder Muscarin hervorgebracht wird. Aber eine Erregung der nervösen Teile der Hemmungsrichtungen ist ausgeschlossen, weil jene Veränderungen der Blutdruckcurve auch nach der Lähmung dieser Vorrichtungen

1) Boehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 52. 346. 1905.

2) Maki, Üb. d. Einfl. des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Diss. Straßburg 1884.

3) Alexander-Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 27. 226. 1890.

durch Atropin zustande kommen. Ebensowenig kann es sich um eine Errégung des muskulösen Teils der Hemmungsvorrichtungen, also der äußeren Schichten des Herzmuskels (vergl. unter Digitalingruppe) handeln, da bei der Einspritzung des Champhers in die Venen zunächst nur die inneren Schichten des Herzmuskels betroffen werden. Anscheinend besteht die Wirkung in einer Abschwächung des systolischen Effekts der Herztätigkeit. Doch ist diese Wirkung eine ganz vorübergehende. Schon nach 2—3 Minuten erhebt sich der Blutdruck wieder und übersteigt andauernd den Ausgangsdruck um ein Beträchtliches. Man kann solche Einspritzungen mehrere Male wiederholen und jedesmal erfolgt eine Senkung und gleich darauf eine Erhebung des Blutdrucks. Erst sehr große Gaben schädigen das Herz dauernd, ohne es zu lähmen. Wir haben es hier mit einer besonderen Art der Hemmung der Herzcontractionen zu tun, die dadurch zustande kommt, daß die diastolische Erschlaffung indirekt ein verhältnißmäßiges Übergewicht über die systolische Contraction erlangt, welche während der Einwirkung des Camphers auf die inneren Schichten des Herzmuskels eine starke Abschwächung erfährt, wie sie auch durch andere Stoffe hervorgebracht wird, wenn diese nach der Einspritzung in die Venen in concentrirtem Zustande zunächst mit den Innenwandungen des Herzens in Berührung kommen.

Zu diesen Wirkungen kommen die direkten Hemmungen durch Erregungen, welche theils vom Centralnervensystem ausgehen und in der Bahn des Vagus fortgeleitet werden, theils unmittelbar die nervösen und muskulösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen selbst betreffen. Auch während des gesteigerten Blutdrucks macht sich diese Hemmungswirkung durch die größeren Pulserhebungen im Vergleich zu denen vor der Einverleibung des Champhers bemerkbar.

Die **therapeutische Bedeutung des Champhers** ist auf Grund seiner Wirkungen darin zu suchen, daß er durch gleichzeitige Erregung der Ursprünge der Respirations- und Gefäßnerven sowie der muskulösen und nervösen Funktionsgebiete des Herzens in collapsartigen Zuständen, wie sie im Verlauf erschöpfender acuter Krankheiten auftreten, eine Kräftigung der Respiration und der Herztätigkeit herbeiführt und zugleich einer in solchen Fällen selten fehlenden Lähmung der Gefäßnervensursprünge entgegenwirkt. Aber auch in chronischen

Krankheiten ist er geeignet, eine Herzschwäche erfolgreich zu bekämpfen.

Inbezug auf das Herz müssen die Wirkungen kleinerer und größerer Gaben unterschieden werden. Die ersteren führen eine Vergrößerung des Pulsvolumens herbei infolge der gleichzeitigen Verstärkung der systolischen Leistungsfähigkeit und der diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels. Das ist in jenen Fällen von Nutzen, in denen eine Abschwächung der Impulse für die Herzcontraction die volle Entfaltung der Herztätigkeit verhindert. In solchen Fällen von Herzschwäche hat die erregende Campherwirkung die gleichen Folgen wie die Digitalinwirkung. Dennoch sind die Indicationen für die Anwendung beider verschieden. Der Campher könnte in vielen Fällen, in denen die „Digitalis“ zur Anwendung kommt, eher schädlich als nützlich sein. Wenn bei organischen Herzkrankheiten eine normale Stärke der motorischen Impulse und eine unveränderte Erregbarkeit des Herzmuskels bestehen, so würde ein stärkeres Anspornen beider durch die erregende Campherwirkung das Herz in einen Zustand krampfartiger Tätigkeit versetzen, die das Gegenteil von dem gewünschten Effekt zur Folge hätte.

Doch kann in manchen Fällen die gleichzeitige Anwendung von Campher und Digitalis vorteilhaft sein, wenn bei organischen Herzerkrankungen neben der Vergrößerung des Pulsvolums durch die Digitalis zugleich eine Anregung der muskulomotorischen Tätigkeit des Herzens durch den Campher erforderlich erscheint.

Da der Campher in größeren Gaben die systolische Stärke des Herzens abschwächt, so kann er, so paradox das klingen mag, auch als Beruhigungsmittel für das Herz gute Dienste leisten, falls es gelingt, die dazu erforderliche Wirkung in der richtigen Stärke hervorzurufen. Wenn das Herz sich im Reizzustande befindet, die Pulse infolge krampfartiger Contractionen klein sind, die Pulsfrequenz dagegen eine hohe ist, so würde ein richtig bemessener Grad der Campherwirkung den krampfartigen Zustand beseitigen und das Pulsvolum nach der Seite der Diastole vergrößern. Es wären voraussichtlich keine übermäßigen Gaben erforderlich, um diesen gewünschten Grad der beruhigenden Wirkung zu erreichen. Mit diesen Wirkungen stimmen die Erscheinungen überein, die man an Menschen seitens des Pulses beobachtet hat. Kleinere

Gaben von 0,10—0,50 g machen den Puls frequenter und voller und verursachen Blutandrang nach dem Kopfe mit Röte und Hitzegefühl im Gesicht. Größere Gaben von 0,8—2,0 g bewirken Abnahme der Frequenz und der Füllung des Pulses mit Blässe des Gesichts und Kälte der Haut. In stärkeren Graden können dazu auch Erregungszustände des Centralnervensystems kommen.

Auch das durch Überreizung hervorgebrachte, den fibrillären Zuckungen absterbender Muskeln entsprechende Herzflimmern vermag der Campher zu beruhigen¹⁾.

Es kommt also bei der Anwendung des Camphers sehr wesentlich auf eine sichere Dosierung an. Diese ist aber sehr schwer zu erreichen. Die Wirkung läßt sich nicht genügend sicher nach Stärke und Dauer regulieren, weil die Resorption des Camphers sowohl vom Magen als vom Unterhautzellgewebe aus wegen seiner geringen Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und wegen der Unlöslichkeit in Wasser großen Unregelmäßigkeiten unterliegt. An Hunden brechen die charakteristischen Krämpfe öfters schon nach 10—15 Minuten mit voller Stärke aus, in anderen Fällen an gleich großen Tieren und nach den gleichen Gaben erst nach 1—2 Stunden, und nicht selten bleiben sie ganz aus.

Dazu kommt, daß der Campher im Organismus anscheinend rasch in verschiedene Camphoglykuronsäuren umgewandelt und dadurch unwirksam gemacht wird. Daher treten die ersten Erscheinungen der Campherwirkung, vermehrtes Wärmegefühl und gesteigerte Pulsfrequenz, an Menschen bald schon nach 0,03—0,06 g, bald erst nach 0,35—0,70 g ein (Jörg, 1827); die Störungen der Gehirnfunktion erfolgen nach Gaben von 3—4 g.

Diese Unzuverlässigkeit des Camphers bei seiner therapeutischen Anwendung läßt es geboten erscheinen, für ihn unter den zahlreichen Gliedern dieser Gruppe einen passenden Ersatz zu suchen.

Von allen bisher untersuchten Campherderivaten scheint nur das **Campherol** sich für die praktische Anwendung zu eignen. Es entsteht bei der Spaltung der Camphoglykuron-

1) Vergl. Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 333. 1905 u. Gottlieb, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, herausg. v. Brieger u. a. 3. Bd. 588. 1906.

säure, ist in 50 Teilen Wasser löslich und kann daher bequem in wäßriger Lösung genommen werden, zumal es nur schwach aromatisch-bitterlich schmeckt und fast geruchlos ist. Aber auch in ungelöstem Zustande, z. B. in Kapseln eingeschlossen, kann es verabreicht werden. In diesen Fällen vollzieht sich der Übergang in das Blut in der Weise, daß nach der Resorption der zunächst gelösten Anteile fortwährend neue Mengen in Lösung gehen. Für kleinere Gaben ist die wäßrige Lösung auch für subcutane Einspritzungen geeignet. Während die als Pulver oder Emulsion in den Magen gelangten Camphertheilchen leicht eine Reizung der Magenschleimhaut verursachen, ist das bei Anwendung von Campherol namentlich in Form von Lösungen nicht zu befürchten.

Die Wirkungen des Campherols stimmen in jeder Beziehung mit denen des Camphers überein, wie eingehende vergleichende Untersuchungen am Centralnervensystem und am Herzen ergeben haben.

Bisher ist das Campherol von der praktischen Anwendung ausgeschlossen, da seine Gewinnung aus der Camphoglykuronsäure schon wegen der ungewöhnlich hohen Kosten undurchführbar ist. Voraussichtlich wird es synthetisch dargestellt und für die therapeutische Anwendung zugänglich gemacht werden.

Was die Dosierung des Campherols betrifft, so mögen zunächst die gleichen Gaben zur Anwendung kommen, wie vom Campher. Vielleicht werden aber größere erforderlich sein, falls das Campherol noch leichter als der Campher nach der Resorption in Camphoglykuronsäure umgewandelt werden sollte. Es wird zweckmäßig sein, bei subcutaner Application mit kleineren Gaben zu beginnen und diese in kürzeren Intervallen zu wiederholen, bis die gewünschte Wirkung eingetreten ist.

Von anderen Campherderivaten sind noch die Campher-säure und der Aminocampher zu nennen.

Die **Camphersäure** bewirkt wie der Campher an Fröschen curarinartig Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven, an Warmblütern periodische, epileptiforme Krämpfe, an Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,45–0,90 g des Natriumsalzes Blutdrucksteigerung¹⁾. Bei der Einspritzung in

1) Wagener, a. a. O. oben S. 277.

den Magen bleiben an diesen Tieren 4,0 g in Form des Natriumsalzes pro kg Körpergewicht ohne Wirkung. Nach der Einspritzung von 1,5 g in das Blut trat starke Dispnöe ein und dann erfolgte rasch Erholung. An Hunden wurde nach der Einspritzung von 2,0 g pro kg Körpergewicht in das Blut nur eine verstärkte Atmung beobachtet (Fuitani)¹⁾. Die Camphersäure soll auch wie das Agaricin Nachtschweisse unterdrücken.

Die gleichen Wirkungen wie der Campher hat auch ein Aminocampher²⁾.

Ob auch der linksdrehende Campher aus *Matricaria* und *Tanacetum*, sowie der aus Terpentinöl industriell dargestellte inactive Campher und der Isocampher aus Camphenamin dieser Gruppe angehören, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Das gilt auch von einigen anderen Campherarten, namentlich dem Fenchon³⁾ und Thujon⁴⁾, die in ihren Wirkungen jedenfalls dem Campher nahe stehen.

Ob der **Moschus** zu dieser Gruppe gerechnet werden kann, ist zwar noch nicht sichergestellt, erscheint indessen sehr wahrscheinlich. Er verursacht in Gaben von 0,05—0,90 g an Menschen ähnliche Erscheinungen seitens des Pulses und des Gehirns wie der Campher (Jörg, 1925).

Das anscheinend ganz unwirksame Castoreum verdankte seinen Ruf als erregendes Mittel vermutlich nur der Analogie seiner Abstammung mit dem Moschus.

1. **Camphora**, gewöhnlicher, rechtsdrehender oder Japancampher; von *Cinnamomum Camphora*. In Wasser fast unlösliche, kristallinische, farblose, sich fettig anfühlende Masse. Gaben 0,1—0,2, in Pulvern oder Emulsionen; subcutan 0,05 in 0,5—1,0 Ätherweingeist.

2. **Vinum camphoratum**, Campherwein. Campher 1, Weingeist 1, Gummischleim 3, Weißwein 45; enthält 2% Campher. Gaben 1—2 Teelöffel zweistündlich.

3. **Oleum camphoratum**. Campher 1, Olivenöl 9.

4. **Oleum camphoratum forte**. Campher 1, Olivenöl 4.

1) Fuitani, Beiträge zur Pharmakologie der Camphersäure. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. vol. XVI. 273. 1906.

2) Alexander-Lewin, a. a. O. oben S. 278.

3) Vergl. Jacobj, Hayashi und Szubinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 50. 199. 1903.

4) Vergl. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 451. 1902; Matzel, Zur Pharmakol. der ätherischen Öle. Diss. Halle 1905 (Thujon, Fenchon u. a.)

5. *Acidum camphoricum*, Camphersäure. Geruchlose, in 150 Wasser lösliche Kristallblättchen.

* *Campherolum*, Campherol. Farblose Kristallblättchen. In 45 bis 50 Teilen Wasser langsam löslich. Gaben wie beim Campher (vergl. oben S. 282).

Zu einer besonderen pharmakologischen Gruppe läßt sich eine Anzahl cyclischer Verbindungen zusammenfassen, die durch das Borneol und das Campheroxim vertreten werden. Sie wirken lähmend auf das Centralnervensystem und versetzen die Muskeln, namentlich den Herzmuskel, in einen Zustand von Unerregbarkeit, die nach der Anwendung der Oxime mit ausgesprochener Starre verbunden ist.

Das **Borneol** aus gewöhnlichem Campher verursacht an Kaninchen von vornherein Lähmung des Centralnervensystems ohne Krämpfe sowie Sinken des Blutdrucks infolge allmählich eintretender Herz- und allgemeiner, anscheinend auch peripherer Gefäßlähmung. An Fröschen wirkt es erst lähmend auf das Centralnervensystem, dann curarinartig auf die Endigungen der motorischen Nerven und lähmend auf das Herz (Pellacani¹⁾).

Stockman²⁾ untersuchte das inactive Borneol aus Terpentinöl, das active, natürliche Dryobalanops-Borneol und den Ngai-Campher. Er fand, daß alle drei die gleichen Wirkungen hervorbringen, an Katzen nach 1—1,5 g Unruhe, Lähmungserscheinungen, Muskelzuckungen, nach 2—3 g auch Convulsionen, die Pellacani nach Borneol aus gewöhnlichem Campher an Kaninchen nicht beobachtet hat, nach 4 g war die Lähmung überwiegend. An Fröschen beobachtete Stockman Lähmung des Centralnervensystems, der Endigungen der motorischen Nerven und des Herzens.

Das **Campheroxim** wirkt auf das Centralnervensystem im wesentlichen wie das Borneol. Die Endigungen der motorischen Nerven werden nur unvollständig gelähmt, so daß ihre Erschöpfbarkeit, wie bei schwacher Curarinvergiftung, gesteigert erscheint. Sehr stark ist bei Fröschen die Wirkung auf die Muskeln. Dabei verhalten sich die beiden Froscharten verschieden. An *R. temporaria* tritt nach Gaben von 0,25 mg pro 1 g Tier eine von der Injectionsstelle ausgehende Muskelstarre ein wie nach Coffein (vergl. oben S. 95), während bei *R. escu-*

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 369. 1883.

2) Stockman, Journ. of. Physiology. vol. IX. 65. 1888.

lenta selbst nach Gaben von 0,9 mg pro 1 g Frosch die Starre ausbleibt, dafür aber im Laufe von 2–3 Tagen sich typische Krampfanfälle entwickeln.¹⁾

Auch das Isothujonoxim sowie das Thujamenthonisoxim (Dimethyl-isopropyl-piperidon²⁾) und wahrscheinlich noch andere cyclische Oxime verursachen diese Muskelstarre.

E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe.

Wir rechnen hierher eine Anzahl pharmakologischer Gruppen, die von stickstofffreien, meist den stärksten Nerven- und Muskelgiften angehörenden Pflanzenstoffen gebildet werden, deren chemische Constitution noch gänzlich unbekannt ist. Wenn wir aber berücksichtigen, daß manche Stoffe der Digitalingruppe denen der Saponingruppe hinsichtlich ihrer chemischen Eigenschaften so nahe stehen, daß z. B. Digitalein und Saponin durch die letzteren kaum voneinander zu unterscheiden sind, und wenn wir ferner sehen, daß die giftigen Digitalis- und Oleanderbestandteile durch Spaltung oder Umwandlung Substanzen liefern, die mit dem Pikrotoxin, Cicutoxin u. a. eine Gruppe bilden, so dürfen wir wenigstens an die Möglichkeit denken, daß den Stoffen dieser drei Gruppen und anderen stickstofffreien Nerven- und Muskelgiften aus dem Pflanzenreich ein gemeinsamer, eigenartiger, chemischer Kern zugrunde liegt, ähnlich wie das Chinolin in den entsprechenden Alkaloiden.

32. Gruppe des Pikrotoxins.

An die Gruppe des Camphers schließt sich die des Pikrotoxins an, welche, wie die Digitalingruppe, eine Anzahl der stärksten stickstofffreien Gifte des Pflanzenreichs umfaßt. Das **Pikrotoxin**, $C_{30}H_{34}O_{13}$, kommt in den von Anamirta Cocculus stammenden Kockelskörnern vor und spaltet sich sehr leicht in das nach Art der Muttersubstanz stark giftige Pikrotoxinin und das im reinen Zustande anscheinend unwirksame Pikrotin. Hierher gehören ferner das im Wasser-

1) Vergl. Zehner, Üb. d. Wirkung des Campheroxims. Diss. Marburg 1892, und Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O. oben S. 283.

2) Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O.

schierling, *Cicuta virosa*, enthaltene harzartige **Cicutoxin** (Boehm¹⁾) sowie das mit ihm wahrscheinlich identische, jedenfalls ihm sehr nahe stehende **Oenanthotoxin** der *Oenanthe crocata* (Pohl²⁾), dann das kristallisierbare, im Wasser etwas lösliche **Coriamyrtin** aus der *Coriaria myrtifolia* und endlich das **Digitaliresin**, **Toxiresin** und **Oleandresin**. Die drei letzteren sind harzartige Spaltungsprodukte des Digitalins und Digitaleins, des Digitoxins und Oleandrins.³⁾

Alle diese Substanzen, die man auch als Krampfgifte bezeichnet, verursachen durch Erregung der entsprechenden Centren im verlängerten Mark heftige Convulsionen, krampfartige Respirationsbewegungen, Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung. An Fröschen sind die Convulsionen außerordentlich charakteristisch. Nach Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin geht den letzteren vollständige Bewegungslosigkeit voraus. Infolge der heftigen Erregungen der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern kommt es an diesen Tieren nach Pikrotoxin zu einem vollständigen diastolischen Herzstillstand, der nach Vagusdurchschneidung sofort aufhört.

Gottlieb⁴⁾ bestätigte die schon früher von einzelnen Beobachtern gemachten Angaben, daß das Pikrotoxin auch vom Rückenmark aus Krämpfe hervorrufen kann. Diese traten an Warmblütern sowie am Haifisch, Aal, Wassersalamander und der Ringelnatter in beiden durch einen Schnitt getrennten Körperhälften ein, in der hinteren aber später als in der vorderen. An Fröschen blieben sie dagegen in der ersteren aus. *Salamandra maculosa* ist, wie gegen das eigene Gift, das Samandarín, so auch gegen die Krampfwirkung des Coriamyrtins und Pikrotoxins bedeutend widerstandsfähig.⁵⁾

In toxikologischer Beziehung kommt in unseren Gegenden nur der Wasserschierling, *Cicuta virosa*, in Betracht, dessen fleischiger Wurzelstock mit Wurzeln von Gemüsepflanzen verwechselt oder von Kindern für essbar gehalten wird. Die Symptome entsprechen den oben im allgemeinen für die Stoffe dieser Gruppe angegebenen Wirkungen, bis auf das Erbrechen und die oft heftigen Leibscherzen, die durchaus nicht regel-

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 279. 1876.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 259. 1894.

3) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 31 u. 41. 1874; **4**. 191. 1875; **16**. 153. 1882.

4) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 21. 1892.

5) S. Weil, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 513.

mäßig vorkommen und vielleicht nicht von direkten Giftwirkungen, sondern von zufälligen Umständen abhängen. In den schwächeren Graden der Vergiftung bestehen die Erscheinungen in Benommenheit bis zum Sopor, erschwelter Respiration und einer krampfartigen Starre des Körpers, wobei das Bewußtsein, wenigstens beim Aufrütteln, erhalten ist. In den schweren Fällen zeigt sich der Gang erst unsicher und schwankend und dann brechen die Vergifteten oft plötzlich bewußtlos zusammen, es treten heftige epileptieartige Convulsionen auf, und in der Regel erfolgt der Tod.

In der Rebendolde, *Oenanthe crocata*, die in Frankreich häufig zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat, scheint neben dem Oenanthotoxin eine entzündungserregende Substanz, wie in der Gartenraute, enthalten zu sein, welche im Magen und auch an der Haut entzündliche Reizung hervorbringt. Die von der Resorption abhängigen Symptome sind ganz ähnlich denen nach Wasserschierling.

Die Kokkelskörner dienten früher als Fischgift. Die gepulverten und in geeigneter Weise zu Pillen verarbeiteten Körner wurden in das Wasser geworfen und von den Fischen gefressen, die dann an die Oberfläche des Wassers kamen, hier sehr lebhaft umherschwammen, aber nicht mehr untertauchen konnten. Es handelt sich dabei jedenfalls um eine verstärkte Ansammlung von Luft in der Schwimmblase und um den Verlust der Regulation dieses Luftgehalts.

Eine therapeutische Bedeutung haben diese Gifte bisher noch nicht erlangt. Doch ist es bemerkenswert, daß mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewußtlosigkeit narkotisierte Kaninchen nach Pikrotoxingaben von 0,5 bis 1,0 mg bei subcutaner Einspritzung in kürzester Zeit soweit wieder belebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen. In der tiefen, durch Chloralhydrat, Chloroform, Paraldehyd und Urethan herbeigeführten Narkose wird durch das Pikrotoxin in ähnlicher Weise wie durch Campher der Blutdruck erhöht und das Gesamtvolum der Atemzüge in der Zeiteinheit vermehrt. Sicherer und gefahrloser als durch das Pikrotoxin wird dies durch das leichter resorbierbare Coriarmyrtin erreicht, welches in der geringen Menge von 1 mg an Kaninchen Krampferscheinungen ohne anderweitige Wirkungen hervorruft und schon in kleinen Gaben die Atmung steigert

(Köppen¹⁾). Diese Tatsachen bieten eine Handhabe für die praktische Verwertung dieser interessanten Substanzen, namentlich des Coriamyrtins, zur Bekämpfung von Lähmungszuständen der Funktionscentren des verlängerten Marks, insbesondere der Ursprünge der Gefäßnerven, deren Lähmung eine Hauptgefahr beim Collaps bildet.

33. Gruppe des Digitalins und Digitoxins.

Eine Anzahl zum größten Teil stickstofffreier Pflanzenbestandteile, von denen die meisten zu den Glykosiden oder Pentosiden gehören, wirkt, abgesehen von quantitativen Unterschieden, in so gleichartiger Weise auf das Herz der verschiedensten Tierarten, daß jede dieser Substanzen in bezug auf den Charakter dieser Wirkung wie eine getreue Copie der anderen erscheint. Sie werden schlechtweg als „Herzgifte“ bezeichnet. Direkte Wirkungen derselben auf das Nervensystem lassen sich mit Sicherheit weder an Menschen noch an Tieren nachweisen.

Zu dieser Gruppe, die durch die praktisch wichtigen wirksamen Bestandteile der *Digitalis purpurea*, das Digitalin und Digitoxin, charakterisiert wird, gehören die nachstehend aufgeführten Stoffe, von denen manche chemisch noch wenig untersucht sind und daher vielleicht trotz ihrer Identität verschiedene Namen tragen.

Das **Digitalin**, $C_{30}H_{48}O_{12}$, welches außer in der *Digitalis purpurea* auch in anderen Digitalisarten und nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen auch im Oleander in einer kristallwasserhaltigen Form vorkommt, ist ein in Wasser sehr wenig lösliches, kristallisierendes Glykosid, welches bei kurzem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren das harzartige, zur Pikrotoxingruppe gehörende Digitaliresin liefert.

Das von Kiliani im wesentlichen nach dem ursprünglichen Verfahren²⁾ dargestellte, unter der Bezeichnung „Digitalin Kiliani“ oder „Digitalinum verum“ in den Handel gebrachte Präparat ist nicht verschieden von dem „Digitalin“.

Das **Gratus-Strophantin** (g-Strophantin), $C_{30}H_{46}O_{12} + 9H_2O$, ist das kristallisierende Glykosid (Pentosid) aus den Samen des

1) Köppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**, 327. 1892.

2) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**, 27. 1874.

westafrikanischen (Kamerun) *Strophantus gratus*. Es löst sich in 100 Teilen Wasser bei 15°, sehr leicht in heißem (Thoms¹⁾).

Es soll nach Thoms identisch sein mit dem von Arnaud aus dem Ouabaïholz von *Acocanthera abessinica* (A. Schimper) und anderen *Acocanthera*-arten dargestellten Oubaïn oder Wabaïn. Dem entsprechend ist es vielleicht auch identisch mit dem von Fraser und Tillie (1899) ebenfalls aus *Acocanthera abessinica* gewonnenen, kristallisierbaren *Acocantherin*.

Dem Digitalin und g-Strophantin schließen sich noch andere kristallisierbare Glykoside an. Von diesen hat das von Boehm (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene Echujin die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Digitalin. Das hierher gehörende *Antiarin* scheint in dem Milchsafte des javanischen Giftbaumes, *Antiaris toxicaria*, in einer in Wasser ziemlich leicht löslichen (Mulder; De Vry und Ludwig, 1868) und einer sehr schwer löslichen Form (Betting, 1889) vorzukommen.

Den Digitalincharakter haben weiter die kristallisierbaren Glykoside *Evonimotoxin* in dem Resinoid „*Evonimin*“ von *Evonimus atropurpureus*, das *Thevetin* und *Thevetosin*, ersteres in *Thevetia nereifolia*, letzteres in *Th. Iccotli* und endlich das *Urechitin* und *Urechitoxin*, beide in *Urechitis suberecta*.

Auch verschiedene bisher nicht kristallisiert erhaltene Glykoside unterscheiden sich in bezug auf ihre geringe Löslichkeit in Wasser und wohl auch nach ihrer elementaren Zusammensetzung nicht wesentlich von den vorstehenden.

Dem harzartigen *Oleandrin*²⁾ verdankt neben dem darin vorkommenden Digitalin und Digitaleïn (*Neriin*) der Oleander, *Nerium Oleander*, seine große Giftigkeit. Harzartig ist auch das *Apocynin*³⁾, welches neben dem *Apocyneïn* im indianischen Hanf, *Apocynum cannabinum*, enthalten ist. Zu den ältesten, hauptsächlich gegen Wassersucht gebrauchten Arzneimitteln gehört die Meerzwiebel, von *Scilla maritima*, deren sehr wirksamer Bestandteil das amorphe, aber nicht harzartige *Scillaïn* ist, das sich hauptsächlich in den braunen Schalen findet. Eine ähnliche Beschaffenheit hat das in der *Adonis vernalis* und *A. cupaniana* enthaltene, sehr wirksame Glykosid *Adonidin* (Cervello, 1882).

Das ebenfalls amorphe *Bufotalin*, $C_{34}H_{46}O_{10}$, welches der giftige Bestandteil des Hautdrüsensekrets der Kröte, *Bufo vulgaris*, ist, löst sich schwer in Wasser (1:380), leicht in Alkalien und wirkt genau wie die Stoffe dieser Gruppe. Es ist kein Glykosid (Faust⁴⁾).

1) Die *Strophantus*-frage bearb. von Gilg, Thoms und Schedel. Berlin, Bornträger. 1904.

2) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 27. 1874.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 153. 1882.

4) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 278. 1902.

Schmiedeberg, Pharmakologie (Arzneimittellehre) 6. Aufl. 19

Eine andere Reihe von Stoffen dieser Gruppe wird ebenfalls von amorphen Glykosiden gebildet, die aber in Wasser sehr leicht löslich sind und sich in dieser Beziehung wie die Saponine verhalten, aber in jeder Weise wie die übrigen Stoffe dieser Gruppe wirken.

In erster Linie ist das **Helleborein**, $C_{37}H_{56}O_{18}$, der Helleborusarten zu nennen, welches vielleicht auch kristallisiert erhalten werden kann. Die in den Handel in Form eines farblosen Pulvers gebrachten Präparate sind gut und gleichmäßig wirksam und eignen sich besonders für experimentelle Untersuchungen über die „Digitalinwirkung“.

Das Strophantin oder vielleicht die Strophantine aus *Strophantus hispidus*, Str. Kombé und Str. Emini¹⁾ sind zum Unterschied von dem oben erwähnten Gratus-Strophantin amorph und in Wasser leicht löslich. Sie scheinen Homologe des g-Strophantins von der Formel $C_{31}H_{48}O = C_{30}H_{45}(CH_3)O_{12}$ zu sein.

Nicht sicher rein dargestellt und nicht analysiert sind das Digitalin der Digitalis, mit welchem das Neriin des Oleanders identisch zu sein scheint. Hierher gehören ferner das Convallamarin der Maiblumen, *Convallaria majalis*, das Odallin aus den Samenkernen von *Cerbera Odallam*, dann das bereits genannte Apocynein, das Coronillin, welches Reeb sen. und Schlagdenhaufen (1897) aus der *Coronilla scorpioides* dargestellt haben und welches wohl auch in anderen Coronillaarten vorkommt, sowie das Cheiranthin aus den Samen des Goldlacks, *Cheiranthus Cheiri*, (Reeb jun.²⁾) und endlich das Acocanthin, $C_{32}H_{50}O_{12} = C_{30}H_{44}(CH_3)_2O_{12}$, das neben dem Acocantherin (Gratus-Strophantin, Ouabain) in der *Acocanthera abessinica* enthalten ist und welches Faust³⁾ aus dem extractartigen, aus dieser Pflanze bereiteten Shashi-Pfeilgift der Eingeborenen von Deutsch-Ostafrika dargestellt hat.

Das **Digitoxin**, $C_{34}H_{54}O_{11}$, der Digitalisblätter kristallisiert sehr leicht, ist in Wasser ganz unlöslich und gibt beim Erhitzen mit Mineralsäuren kein Kupferoxyd reducierendes Spaltungsprodukt, ist also kein Glykosid.

Dies gilt auch von dem kristallisierten Tanghinin (Arnaud, 1889) sowie dem Cerberin, welches den gleichen Ursprung wie das oben erwähnte in Wasser leicht lösliche Odallin hat.

Zu dieser Gruppe gehören endlich auch zwei Alkaloide, das **Erythrophlein** und das **Carpain**.

1) Vergl. Die Strophantusfrage, von Gilg, Thoms u. Schedel. a. a. O. oben S. 288.

2) Reeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **41**. 302. 1898; **43**. 130. 1899.

3) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **48**. 272. 1902; **49**. 446. 1903.

Das **Erythrophlein** aus der Rinde von *Erythrophleum guineense* (Sassy-Rinde) wirkt in reinem Zustande nur digitalinartig auf das Herz (Harnack¹⁾ und ruft nicht wie die älteren Präparate nach Art des Pikrotoxins und Digitaliresins (vergl. oben unter Digitalin) Convulsionen hervor.

Das **Carpaïn**, $C_{14}H_{25}NO_2$, wurde von Greshoff (1890) aus den Blättern von *Carica Papaya* dargestellt, ist kristallinisch und in Form seiner Salze in Wasser löslich.²⁾

Zu dieser Gruppe gehörende Stoffe, namentlich von der Beschaffenheit der dem Digitalin isomeren oder homologen Strophantine, scheinen in ost- und westafrikanischen Pfeilgiften sehr verbreitet zu sein.³⁾ Auch die *Rabelaisia philippinensis* enthält ein solches Herzgift (Plugge, 1896).

Die Wirkung dieser Stoffe betrifft, abgesehen von localen entzündungserregenden Eigenschaften, fast ausschließlich den **Herzmuskel**.

Daß es sich um eine Wirkung auf den Herzmuskel und nicht auf Nervengebilde im Herzen handelt, ergibt sich sowohl aus dem Verhalten des letzteren selbst als auch aus vergleichenden Versuchen an den nervenlosen Herzen der niedersten Tiere.

Am **Froschherzen** gestalten sich die Veränderungen der Herztätigkeit und der schließlich eintretende Herzstillstand verschieden je nach der Applicationsweise des Giftes. Wird das letztere wie gewöhnlich dem Herzen durch das Blut oder bei Anwendung eines künstlichen Kreislaufs durch die Ernährungsflüssigkeit zugeführt, so läßt sich zunächst eine Volumzunahme der einzelnen Pulse und eine mehr oder weniger starke Verlangsamung ihrer Schlagfolge nachweisen. Stärkere Grade der Wirkung machen sich durch eigentümlich unregelmäßige, sogenannte peristaltische Bewegungen des Herzventrikels kenntlich, bis schließlich, meist sehr rasch, fast plötzlich, ein charakteristischer Stillstand des letzteren in systolischer Stellung eintritt, dem nach kurzer Zeit auch die Ruhe der Vorhöfe folgt.

Nur an *Rana temporaria* kommen die letztgenannten Wirkungen leicht und in typischer Weise zustande, weit weniger vollständig an

1) Harnack, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 35.

2) Über Einzelheiten der Wirkung des Carpaïns auf die Herztätigkeit vergl. Alcock und Hans Meyer. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtl. 1903. S. 225.

3) Vergl. Lewin, Die Pfeilgifte. 1. u. 2. Teil. Virch. Arch. 136. 83. 403. 1894.

R. esculenta. An dem Herzen der letzteren Art ist namentlich die „Peristaltik“ kaum vorhanden, der Ventrikel kommt vielmehr allmählich zum Stillstand, und dieser ist ein verhältnißmäßig labiler, indem er mit einzelnen oberflächlichen Contractionen abwechselt und durch mancherlei Einflüsse vorübergehend aufgehoben wird. Das Herz von *Lacerta viridis* verhält sich wie das von *R. temporaria*, während nach Vulpian (1855) der Stillstand am Krötenherz schwer oder gar nicht zustande kommt. Das Herz von Krebsen und Mollusken stellt seine Schläge ohne nachweisbare systolische Stellung ein.

Auch andere Einwirkungen können das Froschherz in einen ähnlichen Zustand versetzen, wie die Digitalisstoffe. Dies geschieht, wenn das Herz während der Systole gegen einen stärkeren Druck zu arbeiten hat. Unter diesen Umständen erlangt die Diastole unabhängig von jeder direkten Dehnung des Herzmuskels einen größeren Umfang, wobei die Systole eine ganz vollkommene ist, so daß also bei verstärkter Arbeit eine Zunahme des Pulsvolums herbeigeführt wird (Williams, 1881). Auch eine sogenannte physiologische oder isotomische, schwach alkalische Chlornatriumlösung (0,6%) wirkt digitalinartig, wenn sie nicht zugleich durch Gummi oder Eiweißstoffe einen gewissen Grad von Viscosität erhält (Albanese¹⁾). Einfache Salzlösungen sind daher bei Versuchen am isolierten Herzen zur Erlangung zuverlässiger Resultate unbrauchbar.

Nach dem Eintritt des systolischen Stillstandes ist das Herz noch nicht gelähmt, d. h. die Erregbarkeit oder besser ausgedrückt die Fähigkeit, kräftige und frequente Pulsationen auszuführen, hat es nicht eingebüßt. Denn bringt man es durch einen Flüssigkeitsdruck zur Ausdehnung, also gleichsam gewaltsam in die diastolische Stellung zurück, so treten lebhaftere Contractionen ein, die beim Nachlassen des Druckes und der Ausdehnung aufhören, weil der Ventrikel sofort in seine systolische Stellung zurückkehrt. Schließlich wird der Muskel völlig unerregbar, er stirbt ab. Doch behält er auch in diesem Zustande noch die Eigenschaft bei, nach dem Aufhören der Ausdehnung rasch wieder in die ausgeprägteste systolische Stellung überzugehen. Aus diesen Tatsachen folgt mit Notwendigkeit, daß es sich, abgesehen von dem schließlichen Absterben des Herzens, nur um Veränderungen der Elasticitätszustände des Muskels handeln kann, während die Contractilität unverändert bleibt.

Ohne diese Tatsachen zu kennen, vergiftete Yernaux Nestor (1908) Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Tauben mit Digitalin und fand, daß die isolierten Herzen, wenn sie 10 Minuten nach dem Tode der

1) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 296. 1893.

Tiere künstlich durchblutet wurden, ausnahmslos wieder zu schlagen anfangen. Er glaubt auf Grund dieser Beobachtung die Entdeckung gemacht zu haben, daß das Digitalin gar nicht auf das Herz wirkt.

Die Tatsache, daß die Stoffe dieser Gruppe den Muscarinstillstand bis zu einem gewissen Grade aufheben (vergl. oben S. 177), deutet darauf hin, daß sie auch eine erregende oder die Erregbarkeit steigernde Wirkung auf den Herzmuskel ausüben.

Diese Erregbarkeit oder Contractilität des Muskels ist nicht zu wechseln mit dem Erregbarkeitszustand des Herzmuskels, während er eine Contraction ausführt, wobei er unerregbar oder weniger erregbar für einen neuen Reiz wird. Diese Unerregbarkeit kommt dadurch zustande, daß das Herz nur maximale Contractionen ausführt und diese oberhalb der Reizschwelle unabhängig von der Reizstärke sind. Es handelt sich also bei dieser „refractären Phase“ des tätigen Herzmuskels eigentlich gar nicht um eine Änderung der Erregbarkeit.

Die Vorhöfe schlagen noch eine Zeitlang fort, nachdem der Ventrikel bereits zum Stillstand gekommen ist. Wenn ihre Pulsationen dann aufgehört haben, so sind sie gleich völlig gelähmt. Ein durch veränderte Elasticitätsverhältnisse bedingter Stillstand, wie am Ventrikel, kommt bei ihnen nicht zustande, weil ihre Systole niemals zum Verschwinden des Innenraumes führt, so daß die Contractionen, wie am künstlich ausgedehnten Ventrikel, trotz der Vergiftung ohne Hinderniß weiter gehen können.

Anders gestalten sich die Erscheinungen, wenn man das Gift dem Herzen nicht mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zuführt, sondern es auf die Außenfläche des Herzens appliciert.

Jacobj und Wybauw¹⁾ beobachteten zuerst, daß beim Eintauchen des Herzens in eine Helleborein enthaltende Nährflüssigkeit, also bei Berührung seiner äußeren Oberfläche mit dem Gift, zunächst nur die gewöhnliche Vergrößerung des Pulsvolums und die Verlangsamung der Frequenz eintreten, daß aber schließlich der Ventrikel nicht, wie bei der innerlichen Anwendung des Giftes, in der Systole, sondern umgekehrt in der Diastole zum Stillstand kommt. Doch ist dieser, wie die Untersuchungen von Benedicenti²⁾ ergeben haben, kein dauernder, sondern wird nach wenigen Minuten von spontan eintretenden

1) Jacobj u. Wybauw, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 368 u. 434. 1900.

2) Benedicenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 360. 1902.

Pulsationen unterbrochen, die bald wieder aufhören, um nach einer, meist gleich langen Pause von neuem sich einzustellen. Diese Aufeinanderfolge von diastolischen Stillständen und kräftigen, großen Pulsationen kann sich einige Zeit hindurch wiederholen, bis das Herz schließlich dauernd im diastolischen Stillstand verharret. Atropin hat auf alle diese Erscheinungen keinen Einfluß. Wenn man es gleich während der ersten Ruhepause appliciert hat, so könnte man meinen, daß die darauf folgende Reihe von Pulsationen infolge der Lähmung der nervösen Hemmungsvorrichtungen durch das Atropin eingetreten sei.

Wenn dann das Gift allmählich die tieferen, inneren Schichten des Herzmuskels erreicht oder ihnen nachträglich mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zugeführt wird, so geht das Herz aus der diastolischen in die systolische Stellung über und verharret in dieser.

Die Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels ist demnach eine ganz verschiedene, man kann sagen eine entgegengesetzte. In beiden Fällen handelt es sich offenbar um Veränderungen der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels, derartig, daß die oberflächlichen Schichten des letzteren in den diastolischen, die inneren in den systolischen Zustand versetzt werden.

Diese doppelte Wirkung erklärt vollkommen alle Veränderungen und Erscheinungen der Herztätigkeit, die man bis zum Eintritt des Herzstillstandes beobachtet und experimentell festgestellt hat.

Eingehende Untersuchungen am isolierten Froschherzen¹⁾ haben gezeigt, daß auf der ersten Stufe der Wirkung der elastische Widerstand des Herzmuskels, den er einer auf ihm lastenden Flüssigkeitssäule entgegensetzt, vermindert, d. h. seine Dehnbarkeit vermehrt wird, was als Folge der Wirkung auf die oberflächlichen Schichten anzusehen ist. Doch kehrt das Herz sofort zu dem Anfangsvolum zurück, wenn die Belastung durch die Flüssigkeitssäule aufhört, so daß also der Muskel zugleich eine größere physiologische Dehnbar-

1) Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13.** 1. 1880. reser, ibid. **24.** 221. 1887; Dardufi, ibid. **25.** 441. 1889.

keit und eine sehr vollkommene Elasticität erhält. Infolge dieser diastolischen und systolischen Elasticitätsänderungen tritt regelmäßig eine Verstärkung der diastolischen Ausdehnung und darauf ein vollkommenes Zurückgehen in den systolischen Zustand ein. Dieser Vorgang hat eine Vergrößerung des Pulsvolums zur Folge, so daß mit jeder Herzcontraction vom Ventrikel mehr Blut ausgetrieben wird, als bei unvergiftetem Herzen. Dabei erfährt aber die absolute Kraft des letzteren keine Zunahme.

Derartig gestalten sich die Folgen dieser Wirkung auf die Herzthätigkeit aber nur dann, wenn im natürlichen, tierischen Kreislauf oder bei einer für experimentelle Zwecke hergestellten, den natürlichen Kreislaufverhältnissen möglichst entsprechenden Versuchsanordnung das Gift gleichzeitig auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels einwirkt. Wenn dagegen die innere Schicht zuerst von der die Systole verstärkenden Wirkung betroffen wird, so muß zunächst eine Verkleinerung des Pulsvolums eintreten, wie sie Straub (1905) bei der von ihm befolgten Versuchsanordnung beobachtet hat.

Auch andere von Straub und von Frank nach dem gleichen oder einem ähnlichen Verfahren erhaltene Resultate lassen sich für die Erklärung der Digitalinwirkung inbezug auf das am Kreislauf tätige Herz nicht verwerten.

Frank¹⁾ hat die von A. Fick für die Untersuchung der Mechanik des tetanisirten, also künstlich erregten Skelettmuskels begründeten Principien für den natürlich erregten Herzmuskel angewendet.

Er schloß den entleerten Ventrikel vollständig von der künstlichen Aorta ab und ließ ihn dann durch die Vorhofcontractionen sich mit einer genau bestimmten Menge Blutflüssigkeit füllen. Wenn sich jetzt der Ventrikel zu contrahieren versucht, so kann das Blut weder in die Aorta ausweichen, noch wegen des Schlusses der Atrioventricularklappen in den Vorhof zurücktreten, und der Ventrikelmuskel ist nicht im Stande, in die systolische Verkürzung überzugehen; er erlangt bloß eine größere Spannung und übt infolgedessen einen gewissen Druck auf das Blut aus. In jedem Versuch stellte Frank verschiedene Füllungsgrade her und bestimmte für jeden derselben mittelst eines Kautschukmanometers den Spannungsdruck, den eine einzelne Ventrikelcontraction im Maximum, d. h. am Gipfel der Druckcurve, hervorzubringen vermochte. Jedem Füllungsgrad entspricht also

1) Frank, Zeitschr. f. Biologie. **32**. 369. 1895.

ein Spannungsmaximum, und diese Maxima bezeichnete Frank, wie Fick beim Skelettmuskel, als Maxima der isometrischen (Gleichmaß-)Zuckung. Von diesen Maxima, als Funktion der Ventrikelfüllung, läßt sich, wie bei den entsprechenden Werten des Skelettmuskels, die Dehnungscurve der isometrischen Maxima ableiten.

Straub fand nach diesem Verfahren, daß unter dem Einfluß der Stoffe dieser Gruppe bei gleichen Anfangsspannungen oder Anfangsfüllungen mit der oben erwähnten Verkleinerung des Pulsvolums eine Erhöhung der isometrischen Maxima, also eine Verstärkung der systolischen Kraft, verbunden ist, daß aber nach Eintritt der Vergrößerung des Pulsvolums diese Maxima vermindert sind, die systolische Kraft also abgenommen hat. Diese letztere von Straub beobachtete Erscheinung ist so zu erklären, daß die Digitalinwirkung auf die äußeren Schichten des Ventrikels überwiegend geworden ist. Auch am bloßgelegten (gefensterten) Froschherzen kann man derartiges beobachten, indem öfters ganz vollständige, aber nur sehr kurz dauernde diastolische Stillstände eintreten. Doch wird dieses Überwiegen der Wirkung auf die Diastole durch die Circulation bald wieder ausgeglichen und sie verteilt sich gleichmäßiger auf beide Schichten des Herzmuskels. Dabei wird die Dauer der Systole verlängert (Dreser, 1887); von einer Abschwächung derselben kann nicht die Rede sein.

Es ist klar, daß eine genaue Analyse der Mechanik des Herzmuskels im normalen Zustande wie unter dem Einfluß der Digitalinwirkung durch das Vorhandensein von zweierlei funktionell verschiedenen Muskelschichten wesentlich erschwert wird, weil jede besonders berücksichtigt werden muß, indem beide bald verhältnißmäßig gleich stark oder bald die eine mehr als die andere in Tätigkeit treten können. Namentlich wird auf die Applicationsweise des Giftes ein großes Gewicht zu legen sein.

Der durch die Stoffe der Digitalingruppe zustande kommende diastolische Herzstillstand stimmt in seinen äußeren Erscheinungen vollkommen mit den Folgen der Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen überein. Es handelt sich in der Tat in beiden Fällen um den gleichen Vorgang, durch welchen eine Erschlaffung der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels activ herbeigeführt wird. Nur trifft die „Digitalinwirkung“ direkt den letzteren, während bei Reizung der nervösen Hemmungsvorrichtungen die Erregung von diesen auf den Muskel übertragen wird.

Wenn diese Wirkung des Digitalins auf die äußeren Schichten des Herzmuskels und die Erregung der mit dem Vagus in Zusammenhang stehenden nervösen Vorrichtungen in gleicher Weise die Herzbewegungen zu hemmen im Stande sind, so müssen sich bei gleichzeitiger Tätigkeit beider Funktionsgebiete ihre Wirkungen summieren. Dies ist tatsächlich der Fall, wie es Versuche von Huldshinsky¹⁾ erwiesen haben. Es werden zunächst am normalen Froschherzen die Mengen von Digitalin oder zweckmäßiger Helleborein einerseits und Muscarin andererseits festgestellt, welche zwar eine deutliche, aber zum Zustandekommen des diastolischen Stillstandes unzureichende Wirkung hervorbringen. Ebenso werden die Stromstärken des Induktionsapparates ermittelt, welche bei Vagusreizung eine unvollständige Hemmung der Herzcontractionen bewirken. Einzeln angewendet sind diese Mittel nach der Stärke ihrer Wirkungen demnach nicht im Stande, das Herz in Diastole zum Stillstand zu bringen. Werden sie dagegen in der Weise appliciert, daß die Wirkungen von Helleborein und Muscarin oder von Helleborein und Vagusreizung gleichzeitig zur Geltung kommen, so tritt durch Summation der Wirkungen einerseits auf die äußeren Schichten des Herzmuskels und andererseits auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen sofort diastolischer Herzstillstand ein.

Das Wesen der Hemmungswirkung, d. h. der Verstärkung des diastolischen Zustandes bis zum schließlichen Stillstand des Herzens, ist darin zu suchen, daß die äußeren Schichten des Herzmuskels direkt oder durch Vermittelung der Hemmungsnerven aktiv in den ruhenden oder maximal erschlafften Zustand übergeführt werden, während die inneren Schichten passiv erschlaffen.

Daß hier durch Nervenregung direkt Muskeler schlaffung herbeigeführt werden kann, ist kein ungewöhnlicher Vorgang, sondern findet sein Analogon in der Erschlaffung der Muskulatur gewisser Gefäßgebiete bei Erregung ihrer Nerven. Weiter kommt man dann auch ungezwungen zu der Annahme, daß die Erregungen der beschleunigenden Herznerven eine den Hemmungsnerven entgegengesetzte direkte Wirkung auf die inneren Schichten des Herzmuskels ausüben: die Pulse werden frequenter, das Pulsvolum aber kleiner.

1) Huldshinsky, Über d. herzhemmende Digitalinwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 58, 413. 1908.

Gleichzeitig mit der Zunahme des Pulsvolums tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz auf, die an Fröschen nicht im mindesten von einer Erregung der nervösen Hemmungs-
vorrichtungen des Herzens abhängt, denn sie bleibt nicht aus, wenn das Herz unter dem Einfluß jener kleinen Atropinmengen steht, die eine vollständige Lähmung der nervösen Hemmungs-
vorrichtungen bewirken, ohne den Herzmuskel im geringsten zu alterieren. Ebenso wenig kann sie durch nachträgliche Application von Atropin beseitigt werden, wenn sie einmal eingetreten ist. Wenn die Zunahme des Pulsvolums und die Verlangsamung der Pulsfrequenz gleichzeitig auftreten, so bedeutet das, den obigen Ausführungen entsprechend, daß in diesem Stadium der Digitalinwirkung die diastolische Tätigkeit der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels im Vergleich zu der systolischen Tätigkeit der inneren eine stärkere ist als im Normalzustande. Bevor der Ventrikel unter Verminderung seiner Schlagzahl und bei unveränderter Pulsation der Vorhöfe zum systolischen Stillstand kommt, ist die Frequenz seiner Contractionen zuweilen vorübergehend halb so groß als die der Vorhöfe. Straub (1905) konnte diese „Halbierung“ der Pulsfrequenz des Ventrikels durch geeignete Dosierung zu einem bleibenden Zustand machen.

Die Wirkung dieser Stoffe auf **das Herz der Säugetiere** ist dem Wesen nach die gleiche wie am Froschherzen und macht sich in ihren Folgen vor allem am Blutdruck bemerkbar. Es erfolgt nach geeigneten Gaben zunächst eine Steigerung des Blutdrucks mit Verlangsamung der Pulsfrequenz. Dann steigt die letztere unter weiterer Erhöhung des Blutdrucks und kann einen hohen Betrag erreichen. Schließlich werden die Pulse an Größe und Zahl unregelmäßig, der Blutdruck zeigt große Schwankungen und es erfolgt unter jähem Absinken des letzteren Herzstillstand. Nach kleineren Gaben kommt es nur zur Steigerung des Blutdrucks und zur Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Die Hemmungswirkung auf die äußeren Schichten des Herzmuskels ist die gleiche wie am Frosch.

Baldoni¹⁾ injizierte Kaninchen Digitalin, Helleborein und Bufotalin in die Pericardialhöhle, worauf in der Regel sofort ohne vorherige Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit ein starkes Absinken

1) Baldoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 205. 1905.

des Blutdrucks erfolgte und in einzelnen Versuchen auch vorübergehend Herzstillstand wie bei Vagusreizung eintrat. Auch hier ändert Atropin nichts an dieser Wirkung, deren Abhängigkeit von den genannten Stoffen über allen Zweifel nachgewiesen werden konnte.

Durch die gleiche Wirkung wie am Froschherzen wird also eine Vergrößerung der Pulsvolumina und als Folge derselben eine stärkere Füllung der Arterien hervorgerufen, dadurch, daß in der Zeiteinheit vom linken Herzen mehr Blut in die Aorta getrieben wird, als vor der Vergiftung, und zwar auch dann, wenn die Zahl der Pulse in der Zeiteinheit eine Verminderung erfahren hat. Gottlieb und Magnus¹⁾ haben durch besondere Versuche nach Strophantin auch eine stärkere Füllung der Gehirngefäße nachgewiesen. Die stärkere Füllung der Arterien, die eine Steigerung des Blutdrucks hervorbringt, kommt unter allen Umständen zustande, solange das Herz noch schlägt, mag es dabei krank oder gesund sein. Plumier (1905) gibt an, daß der Blutdruck in der A. pulmonalis ebenfalls gesteigert ist.

Die Abhängigkeit der stärkeren Füllung der Arterien von der in diesem Sinne veränderten Herztätigkeit läßt sich auch am Säugetier mit voller Sicherheit nachweisen. Wenn man an tief chloralisierten Hunden, an denen wegen der völligen Erschlaffung der Gefäßwandungen jede Herzcontraction an der Blutdruckcurve eine starke Pulserhebung hervorbringt, Digitalin oder eine andere der hierher gehörenden Substanzen injiziert, so nehmen mit der Steigerung des Blutdrucks die Pulserhebungen an Höhe oft noch sehr bedeutend zu, was nur durch eine Vergrößerung des Pulsvolumens zu erklären ist.

Diese Wirkungen wurden von Bock mit Hilfe der oben (S. 31) angegebenen Versuchsanordnung direkt am isolierten Kaninchenherzen bestätigt. Besonders interessant und bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß in diesen Versuchen bei schwachem und ermatteten Herzen der vom letzteren hervorbrachte Druck unter dem Einfluß des Helleboreins verhältnißmäßig weit höher stieg, als bei kräftig arbeitendem. Dies steht mit der weiter unten erwähnten Beobachtung von Fraser in Einklang, daß die diastolische Ausdehnung besonders deutlich an geschwächten Herzen hervortritt. Waren die Herzschläge

1) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 262. 1902.

vor der Helleboreinjection unregelmäßig, so wurden sie nach derselben während der Drucksteigerung regelmäßig. Die Pulsfrequenz war nur in einem Versuche verlangsamt, sonst blieb sie unverändert.

Die Vergrößerung der Pulsvolumina, also die Vermehrung der mit jedem Pulsschlag in die Aorta gelangten Blutmenge, muß notwendig eine Vergrößerung der pulsatorischen Druckschwankung, d. h. der Differenz zwischen dem Blutdruck in der Diastole und dem in der Systole des Herzens, zur Folge haben. Wenn das nicht der Fall wäre, so würde das bedeuten, daß einem vermehrten Zufluß ein ebenso verstärkter Abfluß entspricht. Es könnte dabei eine Blutdrucksteigerung nicht eintreten. Mittelst des Tonographen hat A. Fraenkel¹⁾ an verschiedenen Tieren diese, mit steigendem mittleren Blutdruck auftretende pulsatorische Schwankung direkt gemessen.

Rolleston²⁾ (1888) hatte gefunden, daß sowohl der systolische wie der diastolische Druck im linken Vorhof und Ventrikel gesteigert werden. Dabei dauerte die systolische Steigerung länger als die diastolische.

Heubner und v. Siewert³⁾ maßen an Hunden in der Morphinarkose nach dem Verfahren von Goltz und Gaule den Druck im linken Ventrikel und fanden, daß nach der Einspritzung von Strophantin oder Helleborein in eine Fußvene der positive Maximaldruck anstieg, der negative Minimaldruck dagegen unverändert blieb oder zurückging, d. h. weniger negativ wurde. Sie nehmen auf Grund dieser Resultate an, daß das Schlagvolumen unter dem Einfluß jener Mittel nur durch eine vollständigere Systole vergrößert wurde. Dabei ist aber zu bedenken, daß es sich bei der Diastole nicht um eine aktive Tätigkeit des Herzmuskels, sondern um eine Erschlaffung des letzteren handelt, und daß das Minimummanometer nur angibt, bei welchem Druck des aus dem linken Vorhof einströmenden Blutes die Ausdehnung und Füllung des Ventrikels sich vollzieht, nicht aber anzeigt, wie groß die diastolische Erweiterung des letzteren ist. Der negative Druck im Manometer entspricht dem positiven Druck, bei welchem das Blut aus dem Vorhof in den Ventrikel einfließt. Bei der durch die Digitalinwirkung bedingten Verstärkung der Erschlaffung des Ventrikelmuskels kann das Blut unter

1) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40.** 40. 1897.

2) Die neuere englische und amerikanische Literatur über die Digitalingruppe bei Cushny, The Journ. of exper. Medicine Vol. II. 233—298. 1897.

3) Heubner und v. Siewert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 496.

geringerem Druck in den Ventrikel einströmen und der negative Druck im Manometer daher vermindert sein.

Zugleich mit der Druckerhöhung in den Arterien tritt auch an Säugetieren und namentlich beim Menschen eine oft sehr erhebliche Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die nur vermindert wird, wenn man die Vagi durchschneidet, und völlig aufhört oder ganz ausbleibt, wenn man die nervösen Hemmungsapparate nachträglich oder vorher mit Atropin lähmt. Die Pulsverlangsamung hängt daher von einer zum Teil centralen in der Bahn des Vagus fortgeleiteten, zum Teil localen oder peripheren Erregung der nervösen Hemmungsapparate des Herzens ab. Im Verlaufe einer stärkeren Vergiftung verlieren die herzhemmenden Vagusendigungen auch ohne Atropin ihre Erregbarkeit, und dann tritt Pulsbeschleunigung über die Norm ein. Auf die Blutdrucksteigerung haben diese Veränderungen der Pulsfrequenz keinen nachweisbaren Einfluß. Sie bleibt sowohl während der Verlangsamung als auch während der nachfolgenden oder von vornherein durch Atropin hervorgerufenen Beschleunigung der letzteren bestehen. Die Erregung der nervösen Hemmungsapparate im Centralnervensystem und im Herzen ist eine Folge des gesteigerten Blutdrucks. Sie kommt nicht zustande, wenn dieser ausbleibt. Die Pulsverlangsamung hat also hier, wenigstens zum Teil, eine andere Ursache als am Froschherzen (vergl. oben S. 298). Die Verstärkung der diastolischen Excursionen des Herzens durch die hemmende Wirkung dieser Stoffe auf die äußeren Muskelschichten scheint daher nicht notwendig die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Doch beteiligt sie sich sicherlich in der Regel zu Anfang der Vergiftung an der Verlangsamung, während im späteren Verlauf und in den höheren Graden derselben die Wirkung der inneren, „systolischen“ Muskulatur im Sinne einer Pulsbeschleunigung überwiegt.

In dem erwähnten Versuch am chloralisierten Tier mit völlig erschlafften Gefäßwänden tritt die Druckerhöhung ohne merkliche Beeinflussung der Pulsfrequenz ein und ist daher lediglich als Folge der Vergrößerung des Pulsvolumens anzusehen, indem in der Zeiteinheit eine größere Menge von Blut in die Aorta getrieben und eine stärkere Füllung der Arterien herbeigeführt wird. Da aber, wie oben angegeben, die Blutdrucksteigerung auch dann nicht ausbleibt, wenn der

Puls verlangsamt oder beschleunigt ist, so darf man annehmen, daß auch unter diesen Umständen die in einer bestimmten Zeit von dem vergifteten Herzen ausgetriebene Blutmenge, also seine relative Arbeitsleistung, größer ist als vor der Vergiftung. Die Contractionserscheinungen am bloßgelegten, unter dem Einfluß der Digitalinwirkung stehenden Herzen hat Cushny¹⁾ mit Hilfe des „Myocardiographen“ und des „Cardiometers“ genau untersucht. Nach den Versuchen von A. Fraenkel²⁾ an Katzen mit Digitoxin, Digitalin und Strophantin wurden selbst in monatelangen Versuchen die wirksamen, die Pulsfrequenz verlangsamenenden Gaben nicht unwirksam. Es trat also keine Gewöhnung ein.

Man hat sich seit längerer Zeit immer wieder bemüht, die Beteiligung einer Gefäßverengung an dem Zustandekommen der Blutdruckerhöhung nachzuweisen, unter anderem auf Grund von Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen von Kaltblütern (Donaldson und Stevens, 1883; S. Ringer und Sainsbury, 1884) und von Säugetieren (Kobert, 1886). In diesen Versuchen bringt ein Zusatz von Digitalin und von anderen Substanzen dieser Gruppe zum durchströmenden Blut eine Verlangsamung des Stromes hervor, die sicher von einer Gefäßverengung abhängt. Allein diese Erscheinung ist nicht ganz constant, indem an der Niere häufig das Gegenteil — eine Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit — beobachtet wird (Kobert und Thomson, 1886). Ferner übersteigen die dem Blut zugesetzten Giftmengen um das Vielfache die Gaben, welche, direkt in das Blut lebender Tiere gebracht, bereits starke Steigerung des arteriellen Drucks bedingen. Endlich treten diese Gefäßverengungen auch an ganz faulen Organen ein (Kobert³⁾). Alle diese Umstände machen es unwahrscheinlich, daß an dem Zustandekommen der Blutdrucksteigerung eine derartige Verengung der Gefäße beteiligt ist.

Gottlieb und Magnus⁴⁾ haben das Verhalten der Gefäße während der Blutdrucksteigerung in der Weise zu ermitteln gesucht, daß sie einerseits die aus verschiedenen Venen ausfließende Blutmenge und andererseits plethysmographisch das Volumen einzelner Organe bestimmten und diese Werte mit denen vor der Vergiftung verglichen. Sie fanden nach Anwendung von Strophantin, Digitalin und Convallamarin bei steigendem Blutdruck eine Abnahme des Ausflusses aus den Venen des Darms und anderer Unterleibsorgane, dagegen eine Steigerung desselben aus der Femoralvene und plethysmographisch ein Ab-

1) a. a. O. oben S. 300.

2) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 84. 1903.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 105. 1886. Literatur.

4) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 135. 1901.

schwellen der Milz und Niere und ein Anschwellen der Extremität. Nur nach einer anscheinend sehr großen Gabe von Digitoxin (0,1 g für einen Hund von 18,4 kg) trat auch an der Extremität ein Abschwellen ein, das auch in anderen Versuchen vorkam. Es läßt sich nicht übersehen, ob in diesen Versuchen die Abnahme des Ausflusses aus den Venen in der Tat von einer Verengerung und die Steigerung von einer Erweiterung der Gefäße abhängig ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Erhöhung des Blutdrucks in einzelnen Gefäßgebieten eine Verlangsamung, in anderen eine Beschleunigung der Strömung verursacht. Ein quantitativ veränderter Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit scheint nach vorläufigen Versuchen von Benedicenti dabei nicht im Spiele zu sein.

Wie unsicher es mit den Angaben über den Einfluß der Stoffe dieser Gruppe auf die Gefäße steht, beweisen auch mancherlei einander völlig widersprechende Angaben. So fand Wiggers¹⁾ bei Durchströmung der Nierengefäße mit Digitalein in Lockes Lösung und mit Digitalisinfus

Verminderung der Ausflußgeschwindigkeit des Blutes — „Verengerung der Gefäße“ —, während O. Loewi²⁾ aus Versuchen am Onkometer auf eine „spezifische Erweiterung der Nierengefäße“ schließt.

Eine Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die Gefäße ist keineswegs ausgeschlossen. Sie kann dadurch zustande kommen, daß sowohl die Gefäßmuskeln als auch die Capillarwandungen in demselben Sinne beeinflußt werden, wie der Herzmuskel, so daß beides, Gefäßverengerung und Gefäßerweiterung, die Folge sein könnte. Aber sicher ist, daß eine Gefäßverengerung bei der therapeutischen Anwendung dieser Mittel, namentlich auch der Digitalis, ausgeschlossen ist.

Die Digitalis und alle übrigen therapeutisch benutzten Stoffe dieser Gruppe wären schlechte Mittel bei Herzkrankheiten, wenn sie die kleineren Arterien und vielleicht auch die Capillaren enger machten und dem Durchtritt des Blutes einen größeren Widerstand bereiteten. Dadurch würde die Circulation nicht begünstigt, sondern gehemmt werden, es käme zu wenig Blut in die Nieren und das Eintreten einer verstärkten Harnabsonderung bliebe unverständlich. Das Coffein wirkt weit unzuverlässiger diuretisch als das Theobromin, weil es mehr als dieses die kleineren Arterien zur Contraction bringt.

Von diesen Wirkungen läßt sich für therapeutische Zwecke der erste Grad, die stärkere Füllung der Arterien, durch geeignete kleine Gaben der Stoffe dieser Gruppe ohne besondere Gefahr für das Leben auch an Menschen hervorrufen und

1) Wiggers, Abdr. aus The American Journ. of Physiology. vol. XX. 206. 1907.

2) Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 59. 71. 1908.

selbst längere Zeit unterhalten. Nur der stärkeren Füllung der arteriellen Gefäße kann man eine wesentliche therapeutische Bedeutung beimessen. Die übrigen Erscheinungen, namentlich auch die Verlangsamung der Pulsfrequenz, auf die man bei der Anwendung der Digitalis ein so großes Gewicht gelegt hat, sowie die Regulierung der Herzcontractionen sind nur Folgen der Veränderung des Herzmuskels und der stärkeren Füllung der Arterien.

Die Blutdrucksteigerung als Folge der stärkeren Füllung der Arterien wird durch die höhere Spannung der Arterienwandungen bedingt. Sie kann bei länger dauernder Digitalinwirkung und fortbestehender stärkerer Füllung der arteriellen Gefäße allmählich auf einen gewöhnlichen niederen Blutdruck zurückgehen, indem die Spannung der Arterien nachläßt, sich der stärkeren Füllung anpaßt. Daher ist es erklärlich, daß nach klinischen Erfahrungen ein therapeutischer Erfolg der Digitalisbehandlung sowohl bei steigendem als auch bei gleichbleibendem, ja sogar bei sinkendem Blutdruck zustande kommen kann.¹⁾ Durch die bleibende verstärkte Blutzufuhr zu den Arterien in allen diesen Fällen wird der therapeutische Erfolg gesichert.

Wenn eine stärkere Füllung der Arterien und die davon abhängige Steigerung des arteriellen Drucks die Veränderungen sind, die man an Gesunden und Kranken durch diese Stoffe zu erzeugen im Stande ist, so ergeben sich die Indicationen für ihre rationelle Anwendung von selbst. Überall da, wo Krankheitserscheinungen von einer zu geringen Füllung der Arterien und einem abnorm niederen Blutdruck infolge abnormer Blutverteilung abhängen, können diese Mittel in gewissen Fällen nützlich werden.

Zu den Krankheiten, deren Folgezustände und Symptome im wesentlichen von einem zu geringen Blutgehalt der arteriellen Gefäße und einem niederen Druck in denselben abzuleiten sind, gehören in erster Linie die Klappenfehler des Herzens. Sie verursachen zunächst Stauungen des Blutes in den Venen und Capillaren des großen und kleinen Kreislaufs. Das führt weiter zur Verminderung der Harnsekretion, zu Respirationsstörungen und zum Auftreten von Wassersuchten. Wird in

1) Vergl. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1537.

diesen Fällen der arterielle Blutgehalt erhöht, so nimmt die Harnsekretion zu, die ausgetretene Flüssigkeit wird aus den Höhlen und Geweben des Körpers resorbiert und die Respirationsstörungen schwinden.

Bei Insufficienz der Herzklappen wird der Blutkreislauf bei Anwendung dieser Mittel noch wesentlich dadurch gefördert, daß sie eine Verlängerung der Systole herbeiführen. Infolgedessen wird das Blut verhindert, sogleich wieder in das Herz zurückzutreten, und gewinnt mehr Zeit, aus den Arterien in die Venen überzufließen. Die Versuche, welche diese Verlängerung der Systole erweisen, sind zwar nur am Froeschherzen ausführbar (Dreser, 1887), doch läßt sich das gleiche Verhalten in Analogie mit allen übrigen Wirkungen wohl auch für das Säugetierherz annehmen.

Bei Wassersuchten infolge von Herzkrankheiten tritt nach der Anwendung von Digitalis die Vermehrung der Harnabsonderung in den Vordergrund. Diese diuretische Wirkung ist als Folge der stärkeren Füllung der Arterien zu betrachten. Haben letztere die normale Füllung, so wird bei Menschen und Hunden in der Regel keine Vermehrung der Harnsekretion hervorgebracht. Es kann auf der Höhe der Wirkung bei Hunden die Harnmenge sogar abnehmen oder die Absonderung auch wohl ganz ausbleiben (Brunton und Power¹⁾). Nur an Kaninchen tritt regelmäßig eine Steigerung der Diurese ein, die mehr als das zwanzigfache der normalen betragen kann.²⁾

Die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß das Digitalin und die übrigen Stoffe dieser Gruppe durch eine direkte Wirkung auf die Nieren die Harnabsonderung begünstigen.

In welchen speciellen Fällen die stärkere Füllung der Arterien und die künstliche Erhöhung des Blutdrucks von Nutzen ist, das festzustellen ist die Aufgabe der speciellen Pathologie und Therapie.

Schon W. Withering, der die Digitalis in die Therapie einführte, betont in seinem 1785 erschienenen, wenig umfangreichen, ausgezeichneten Buche über die Digitalis, welches ein Jahr später von Michaelis in Leipzig ins Deutsche übersetzt wurde, daß nur solche Wassersuchten durch dieses Mittel geheilt werden, in welchen der Puls schwach, intermittierend und gar nicht gespannt ist, d. h. die Arterien schwach gefüllt sind. Englische Ärzte suchten dann, noch im 18. Jahrhundert, die Annahme zu begründen, daß der therapeutische Nutzen der Digitalis von ihrer Wirkung auf das Herz abhängt. Die damals von ausgezeichneten englischen Beobachtern gewonnenen Tatsachen wurden später durch mancherlei subjective Ansichten zurückgedrängt und verdunkelt, insbesondere durch die Annahme, daß die Verlangsamung der

1) Brunton u. Power, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. 497.

2) Vergl. Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 1. 1893.

Pulsfrequenz in therapeutischer Beziehung die Hauptsache sei und eine Verengung der arteriellen Gefäße die Steigerung des Blutdrucks und den Heilerfolg bedinge oder wenigstens mitbedinge. Da die Verlangsamung der Pulsfrequenz durch die Erregung der Hemmungsvorrichtungen zustande kommt, so muß sie auch an Kranken den Blutdruck wie bei Vagusreizung niedriger halten, als er ohne diese Hemmung sein würde, und das könnte nichts nützen.

Da das Herz unter dem Einfluß der Digitalinwirkung gezwungen ist, eine größere Arbeitsleistung zu vollführen, so muß der Zustand seiner Muskulatur diesen Anforderungen gewachsen sein. Erkrankungen derselben, z. B. Degenerationen, Atrophien, Dilatation, können daher im allgemeinen die Anwendung verbieten.

Ob die Digitalinwirkung auch in solchen Krankheiten von Nutzen ist, in denen eine geringe Füllung der Arterien nicht von Abnormitäten des Herzens, sondern von anderen Ursachen abhängig ist, läßt sich aus Mangel an rationellen Beobachtungen nicht übersehen. Es liegt in dieser Richtung zunächst die Aufforderung nahe, in **Lungenkrankheiten** eine stärkere Füllung des arteriellen Systems herbeizuführen, wenn die Beschaffenheit des Pulses auf einen, von allgemeiner Blutarmut unabhängigen geringen Blutgehalt der Arterien hindeutet, um in dieser Weise die Circulation in den Lungen zu begünstigen und einen heilsamen Einfluß auf den entzündlichen Proceß auszuüben. Diese Entlastung des Lungenblutkreislaufs könnte bei der Pneumonie nützlich sein. Bisher hat man die Digitalis in dieser Krankheit bloß zur Bekämpfung des Fiebers und der hohen Pulsfrequenz angewendet. Eine Herabsetzung der Temperatur kommt unter dem Einfluß dieses Mittels nur in der Weise zustande, daß entweder die Ursachen des Fiebers, z. B. die pneumonische Exsudation, beseitigt oder durch den Einfluß auf die Circulation der Stoffwechsel und die Wärmebildung eingeschränkt werden. Letzteres geschieht aber nur in den stärkeren Graden der Digitalinwirkung, wenn bereits die Herzlähmung beginnt. Der Effekt ist dem eines Collaps gleichzusetzen, wie er im Verlaufe schwerer Erkrankungen infolge lähmungsartiger Zustände des Herzens, der Respiration oder anderer Gebiete auftritt. Man kann durch einen künstlichen Collaps leicht die fieberhafte Körpertemperatur erniedrigen. Ganz abgesehen von der Frage, ob eine derartige Behandlung des Fiebers Nutzen schafft, ist

sie für den Kranken jedenfalls mit Gefahren verbunden (vergl. oben S. 220).

Die Anwendung der Stoffe der Digitalingruppe bei Lungenkrankheiten darf nur darauf ausgehen, eine stärkere Füllung der Arterien und infolgedessen vielleicht eine Begünstigung des Lungenkreislaufs zuwege zu bringen, falls dieses indiciert erscheint. In diesem Sinne sind Erfolge auch in solchen Krankheitsfällen denkbar, in denen habituelle Lungencongestionen zu Lungenblutungen führen und das Auftreten von Lungentuberkulose begünstigen. Auch ist es nicht unwahrscheinlich, daß eine längere Zeit unterhaltene stärkere Füllung der Arterien in derartigen Zuständen einen günstigen Einfluß auf die Ernährung im allgemeinen auszuüben vermag. In früherer Zeit spielte die Digitalis sogar bei der Behandlung der ausgesprochenen Lungenschwindsucht eine große Rolle.

Geeignete kleine Gaben können jahrelang genommen werden, ohne Störungen der Pulsfrequenz oder andere unangenehme Folgen zu bedingen (Naunyn¹⁾; Kußmaul²). Bemerkenswert sind die Versuche von Hare und Coplin (1897) an Ferkeln. Diese Tiere erhielten täglich steigende Gaben Digitalis und bekamen im Vergleich zu den Ferkeln im Parallelversuche, welche ohne Digitalis gehalten wurden, eine Hypertrophie des Herzens. Es könnte sich dabei um die Folge einer Gymnastik des Herzens unter dem Einfluß der Digitalis handeln.

In der Praxis sind die reinen wirksamen Stoffe erst in neuester Zeit in Anwendung gekommen; man gebraucht aber immer noch hauptsächlich die Digitalis, daneben Strophantuspräparate und in gewissen Fällen die Scilla.

Die Digitalisblätter enthalten außer den drei genannten Bestandteilen auch noch Digitaliresin und Toxiresin (vergl. oben S. 285 und 288) sowie das wenig wirksame, dem Saponin nabestehende Digitonin. Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Substanzen beim Gebrauch der Digitalis eine Rolle spielen.

Bei der praktischen Anwendung der Digitalis kommt daher nur die Digitalinwirkung in Betracht. In der Meerzwiebel sind andere wirksame Bestandteile als das Scillain bisher nicht aufgefunden worden.

Die Frage, welche der oben genannten reinen Substanzen sich für therapeutische Zwecke eignen, kann vorläufig nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Die einen sind

1) Naunyn, Therapie d. Gegenwart. Mai 1899. 192.

2) Kußmaul, Therapie d. Gegenwart. Jan.—Febr. 1900.

schwer oder gar nicht in der nötigen Menge ohne übermäßige Kosten zu beschaffen, andere ihrer Resorptionsverhältnisse wegen nicht sicher zu handhaben. Selbst die in Wasser löslichen Substanzen gehen nicht ganz leicht von den Applicationsstellen in das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Gewebe über und werden insbesondere aus den letzteren anscheinend nur langsam wieder ausgeschieden. Nach Anwendung von täglich 0,3 bis 0,4 g Digitalis trat die Diurese erst am 3. oder 4. Tage ein¹⁾. Wenn dabei die Ausscheidung mit der Resorption nicht völlig Schritt hält, so kann es allmählich zu einer Anhäufung der wirksamen Bestandteile im Organismus kommen, und es tritt die bei längerem Gebrauch von Digitalis gefürchtete cumulative Wirkung ein, welche darin besteht, daß unerwartet Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und Collapszustände — große Schwäche, Gesichtsverdunkelungen, Verwirrung, Hallucinationen — sich einstellen. Man könnte den Grund der cumulativen Wirkung auch darin suchen, „daß die chemische Veränderung der Organe, auf welcher in letzter Instanz die Veränderung der physiologischen Funktion beruht, nur sehr langsam zustande kommt und auch sehr langsam wieder verschwindet“ (van der Heide und Stokvis²⁾). Es würde sich dabei um eine wahre, nach der Ausscheidung des Giftes fortbestehende, von molecularen Vorgängen abhängige Nachwirkung auf den Herzmuskel handeln.

Bei den klinischen Versuchen mit den reinen Substanzen sind zuerst die in Wasser leicht löslichen Glykoside Helleborein und Convallamarin zur Anwendung gekommen, in der Erwartung, daß sie die günstigsten Resorptionsverhältnisse und sichere Erfolge bieten werden. Diese Erwartung hat sich nicht bestätigt. Kleine Gaben von Helleborein blieben ohne Wirkung (Leyden³⁾), größere Mengen (0,05–0,15) riefen zuweilen ganz prompt die gewünschte Diurese ohne die unten noch zu erwähnenden Durchfälle oder zugleich auch diese hervor (Falkenheim⁴⁾); wieder in anderen Fällen stellten sich

1) Vergl. Schaeffer, Üb. cumulative Nebenwirkungen bei der Digitalistherapie mit Infusen und Pulvern. Diss. Straßburg 1907.

2) van der Heide, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **19**. 127. 1885.

3) Leyden, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 25 u. 26. 1881.

4) Falkenheim, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **36**. 84. 1884.

nur die letzteren ein, ohne daß Herzwirkung und Diurese zustande kamen (Goertz¹⁾). Dieses Verhalten erklärt sich am einfachsten durch die Annahme, daß die Resorption des Helleboreins vom Magen aus langsamer erfolgt als hernach die Ausscheidung aus dem Organismus oder seine Zersetzung im letzteren, so daß die zur Wirkung erforderlichen Mengen sich nur schwer ansammeln können. Ähnlich verhält sich das **Convallamarin**, sei es, daß dasselbe im reinen Zustande oder in Form eines Aufgusses der Blätter oder Blüten der Maiblumen angewandt wird.

In neuerer Zeit sind sehr eingehende Untersuchungen an Kranken mit dem reinen **Digitalin** angestellt worden, welches unter dem Namen Digitalinum verum in den Handel kommt. Zunächst ergaben genaue Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen, daß die Wirkung des reinen Digitalins auf Blutdruck und Harnabsonderung mit der eines Aufgusses der Digitalisblätter völlig übereinstimmt (Pfaff²). In verschiedenen Krankheiten blieb nur in einzelnen Fällen, wie es auch nach der Anwendung der Digitalis vorkommt, ein günstiger Einfluß auf die gestörte Herztätigkeit aus. In der Regel wurde der vorher kleine, schwache, unregelmäßige und frequente Puls nach dem Gebrauch des Digitalins voller, gespannter, regelmäßig und bedeutend verlangsamt (Pfaff, 1893; H. Paull, 1893; Jaquet und Stoitscheff³). Eine genaue quantitative Pulsuntersuchung nach der sphygmochronometrischen Methode von Jaquet und Von der Mühl (1892) ergab in 13 Fällen an Kranken im Minimum eine Verminderung der Pulszahlen um 7%, im Maximum um 43% und im Mittel um 26,6%. Vergleichende Untersuchungen an denselben Kranken mit Digitalin einerseits und mit Digitalis andererseits zeigten dann weiter, daß beide Mittel die Verlangsamung der Frequenz und die Regulierung der Schlagfolge des Herzens durchschnittlich genau in demselben Maße herbeiführten. Wenn aber in einem der Fälle ein derartiger Einfluß nach Digitalin nicht nachgewiesen werden konnte, so blieb der Erfolg auch nach der An-

1) Goertz, Über Helleborein. Ein Versuch zum Ersatz der Digitalis. Diss. Straßburg 1882.

• 2) Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 1. 1893.

3) Stoitscheff, Die Wirk. des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalisinfuses. Baseler Diss. Leipzig 1894.

wendung des Digitalisaufgusses aus (Jaquet und Stoitscheff): Klingenberg¹⁾ dagegen meint, daß das Digitalin inbezug auf die Beeinflussung des Pulses in schweren Fällen von Klappenfehlern die Digitalis quantitativ nicht ersetzen könne.

Das Strophantin scheint nicht allen Erwartungen zu entsprechen, vielleicht weil seine Wirkung in der Weise etwas abweichend ist, daß nach den Beobachtungen von Fraser²⁾ die diastolische Ausdehnung des Ventrikels schärfer hervortritt und besonders dann deutlich ist, wenn die Herztätigkeit vorher abgeschwächt war. Vielleicht gelangt es infolge seiner Resorptionsverhältnisse in verhältnißmäßig größeren Mengen in die äußeren Schichten des Herzmuskels, als die anderen Stoffe dieser Gruppe (vergl. oben S. 294 und 298). In manchen Fällen könnte gerade dieses Prävalieren der diastolischen Erweiterung des Herzens nützlich sein.

Was die Vermehrung der Harnsekretion durch das Digitalin in den bisher beobachteten Krankheitsfällen betrifft, so steht seine Wirksamkeit auch in dieser Beziehung außer allem Zweifel. Nur in zwei von den von Klingenberg beschriebenen Fällen blieb die Diurese aus, während sie durch Digitalis hervorgerufen werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in den Digitalisaufguß feinverteiltes Digitoxin im aufgeschwemmten Zustande übergeht und seine Wirksamkeit verstärkt.

Auch das **Digitoxin** hat bei Kranken Anwendung gefunden. Die zuerst von Masius (1893) beobachteten günstigen Erfolge nach täglichen Gaben von 1—2 mg haben inzwischen ihre volle Bestätigung gefunden. Marx³⁾ kam auf der Naunynschen Klinik zu dem Resultate, daß das Digitoxin außerordentlich prompt und wie ein Digitalisaufguß wirkt. Als Gabe hat er 0,2 mg 2 bis 3 mal täglich angewendet. In einem Selbstversuche von Koppe⁴⁾ blieb eine Gabe von 1 mg Digitoxin ohne jede Wirkung, während 2 mg bei ihm eine nicht weniger als 4 Tage dauernde lebensgefährliche Vergiftung hervorriefen. Bei einer anderen Person traten nach

1) Klingenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 353. 1894.

2) Vergl. die ausführliche Monographie von Thos. Fraser, *Strophantus hispidus*, its Natural History, Chemistry and Pharmacology. Transactions of the R. Society of Edinburgh vol. **35**. p. 955. 1890; vol. **36**. p. 343. 1891.

3) Marx, Üb. d. klin. Bedeutung des Digitoxinum crystallisat. Diss. Straßburg 1898.

4) Koppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 289. 1875.

4 mg nur gastrische Erscheinungen und eine Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge ein (van Aubel¹⁾). Ist das Gift einmal resorbiert, so wird es auch schwerer wieder ausgeschieden als die löslicheren Stoffe, z. B. das Digitalin, vielleicht auch schwerer zersetzt, und die Wirkung kann eine nachhaltigere und auch eine cumulative sein. Damit steht im Einklang, daß nach den Versuchen von A. Fraenkel²⁾ an Katzen das Digitoxin stärker cumulierend wirkt als das Digitalin bei gleich wirksamen Gaben.

An die Anwendung der wirksamen Digitalisbestandteile in Form von subcutanen Injectionen ist kaum zu denken, weil sie alle mehr oder weniger leicht, auch wenn sie in Wasser löslich sind, phlegmonöse Entzündungen verursachen. Das Digitoxin tut dies schon in Gaben von 0,1—0,5 mg (Koppe, 1875). Auf die Entzündung kann Eiterung und Nekrose des Gewebes mit Bildung von Hyalin oder hyalinartiger Substanz folgen. Sorgfältige Versuche haben erwiesen, daß Entzündung und Eiterung unabhängig von Mikroorganismen auftreten (P. Kaufmann³⁾, Dubler⁴⁾); doch geben Lewin und Stadelmann (1906) an, daß subcutane Injectionen von Ouabaïn, 0,3—0,4 mg drei mal täglich, schmerzlos waren, keine Entzündungserscheinungen hervorbrachten und eine sichere Wirkung hatten.

Man hat wegen der raschen und sicheren Wirkung bei bedrohlicher Herzschwäche in geeigneten Fällen, um rasch Hilfe zu bringen, verschiedene Digitalispräparate auch direkt in die Venen eingespritzt⁵⁾. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die wirksamen Bestandteile zunächst das Herz zu passieren haben, bevor sie sich im Organismus verteilen, und daß dabei Herzstillstand eintreten könnte. Deshalb ist bei dieser Anwendungsweise die größte Vorsicht geboten. Mendel⁶⁾ beobachtete nach der Einspritzung von Digitalispräparaten in die Venen von Kranken, daß in vielen Fällen, bevor die Ver-

1) van Aubel, Note sur la Digitale. Extrait du Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique 1893.

2) a. a. O. oben S. 301.

3) Kaufmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 25. 397. 1889.

4) Dubler, Ein Beitrag z. Lehre von der Eiterung. Habilitationsschrift. Basel 1890.

5) Vergl. Fraenkel, a. a. O. oben S. 304.

6) Mendel, Therapie d. Gegenwart 1905. S. 398.

langsamung des Herzschlages sich einstellte, ein „auffallendes Kleinwerden und eine Beschleunigung des Pulses“ eintraten. Hier ist also schon der oben (S. 298) erwähnte Grad der Wirkung angedeutet, der dem Herzstillstand vorausgeht.

Für die Injection in das Blut scheint das lösliche Strophantin besonders geeignet zu sein, weil es auch bei dieser Anwendungsweise rascher auf das Herz wirkt, als das Digitalin und Digitoxin, und die Wirkung dennoch eine anhaltende ist (A. Fraenkel und G. Schwarz¹⁾). Auch das aus dem Saft der frischen Digitalisblätter nach Zusatz von Alkohol und Glycerin und Dialysieren hergestellte sogenannte „Dialysat“, dessen Wirkungswert am Froschherzen festgestellt war, hat man bei Kranken direkt in die Venen eingespritzt, nachdem es von Alkohol befreit und schwach alkalisch gemacht war (Edens²⁾). Einspritzung von 1 mg Strophantin in das Blut an gesunden Menschen hatte keine merkliche Wirkung³⁾.

Auf den Magen und Darmkanal üben diese Stoffe ebenfalls eine entzündliche Reizung aus, welche beim Gebrauch der Digitalis nicht selten zu gastrischen Störungen, Durchfällen und anderen Erscheinungen eines Gastrointestinalkatarhs führt. Diese Folgen sind nicht selten ein Hinderniß für die Anwendung der Digitalis sowie auch der reinen wirk-samen Stoffe dieser Gruppe. An Hunden tritt selbst bei subcutaner Injection, z. B. von Digitoxin, heftiges Erbrechen ein.

Die Meerzwiebel wirkt so stark auf den Darmkanal, daß man sie früher als Abführmittel angesehen hat. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß in ihr große Mengen colloïdaler Stoffe vorkommen, darunter hauptsächlich das eigen-artige Kohlenhydrat Sinistrin, und daß solche Stoffe den Übergang des Scillains in den Darm begünstigen, die Resorption aber beeinträchtigen.

1. **Folia Digitalis**, Fingerhutblätter; zur Blütezeit gesammelte Blätter von *Digitalis purpurea*. Sie enthalten neben Digitalin, Digitalin und Digitoxin (vergl. oben S. 288 u. 290) die pikrotoxinartig wirkenden Zersetzungsprodukte derselben, Digitaliresin und Toxiresin

1) A. Fraenkel und Schwarz, Üb. intravenöse Strophantininjectionen bei Herzkranken. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **57**. 79. 1907.

2) Edens, Üb. Digitalisbehandlung. Abdr. aus Medicinische Klinik. 1907. Nr. 51.

3) A. Fraenkel und Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 188.

(vergl. oben S. 286), und das saponinartige Digitonin. Gaben 0,05—0,2!, täglich bis 1,0, als Aufguß.

2. *Tinctura Digitalis*. Digitalisblätter 1, Weingeist 10. Gaben 0,05—1,5!, täglich bis 5,0!

*3. *Digitalinum*, Digitalin, Digitalinum verum des Handels. In 700 Wasser lösliche Kriställchen. Gaben 0,002—0,006, 2—3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

*4. *Digitoxinum*, Digitoxin. In Wasser ganz unlösliche, farblose Kriställchen. Gaben 0,0002, 2—3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

5. *Bulbus Scillae*, Meerzwiebel; die gelblich weißen, fleischigen Schalen der Zwiebel von *Urginea maritima* (*Scilla maritima*). Das wirk-same Scillaïn (vergl. oben S. 289) findet sich hauptsächlich in den braun-roten äußeren Schalen. Gaben 0,05—0,2!, täglich bis 1,0!, als Macerationsaufguß.

6. *Acetum Scillae*. Meerzwiebel 5, Weingeist 5, verdünnte Essig-säure 9, Wasser 36. Gaben 1,0—2,0!, täglich bis 10,0!

7. *Oxymel Scillae*, Meerzwiebelhonig. Meerzwiebeleessig 1, Honig 2, auf 2 Teile eingedampft. Gaben 5,0—10,0!

8. *Tinctura Scillae*. Meerzwiebel 1, verd. Weing. 5. Gaben 10—20 Tropfen.

9. *Semen Strophanti*; von *Strophantus hispidus* und *S. Kombé*.

10. *Tinctura Strophanti*. Strophantussamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,5!, täglich 1,5!

34. Gruppe des Sapotoxins.

Es gibt zahlreiche, im Pflanzenreich sehr verbreitete, amorphe, farblose oder gelblich gefärbte, in Wasser leicht zu stark schäumenden Flüssigkeiten lösliche, stickstofffreie Glyko-side oder Pentoside, die sich durch ihre Gleichartigkeit in chemischer Hinsicht auszeichnen und im ursprünglichen Zu-stande starke Gifte sind, aber durch Einwirkung von Alkalien in der Wärme in ungiftige Substanzen umgewandelt werden. Diese letzteren, die vielleicht der Mehrzahl nach untereinander identisch sind und auch vorgebildet in den Pflanzen vorkommen, nennt man Saponine, während man die giftigen als Sapo-toxine bezeichnet. Eine scharfe chemische und pharmako-logische Trennung der letzteren von den Saponinen ist bisher noch nicht erreicht.¹⁾

Sapotoxine und Saponine finden sich in einer großen Anzahl von Pflanzen und als Drogen benutzter Pflanzenteile. Besonders zu nennen

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**. 233. 1887; Kruskal, Arbeiten aus dem pharmakol. Institut zu Dorpat VI. 1891; v. Schulz, ibid. XIV 1896.

sind die Rinde von *Quillaja Saponaria*, die Wurzeln von *Saponaria officinalis* (Seifenwurzel) und *S. alba* und von *Polygala Senega*, ferner die Knollen von *Cyclamen europaeum*, die *Sassaparilla* und die Samen der Korn- oder Ackerrade, *Agrostemma Githago*.¹⁾

Die wirksamsten Stoffe dieser Gruppe sind das **Quillaja-Sapotoxin** und die **Quillajasäure**, die beide neben einem gewöhnlichen Saponin in der Quillajarinde enthalten sind. Weniger giftig ist das **Agrostemma-Sapotoxin** und die **Agrostemmasäure**.²⁾ Ihm schließen sich die Bestandteile der noch gegenwärtig in manchen Ländern viel gebrauchten *Sassaparilla*, das *Sassasaponin*, *Parillin* und *Smilasaponin* an. Diese Stoffe sind, mit Ausnahme des kristallisierbaren *Parillins*, in Wasser sehr leicht löslich und haben alle Eigenschaften der Saponine. Den letzteren näher als dem Sapotoxin stehen das *Senegin* und *Cyclamin*. Das *Dioscin*, das in Wasser löslich ist, und das *Dioscorea-Sapotoxin*, beide aus der Wurzel von *Dioscorea Tokoro*, wirken bei Warmblütern local entzündungserregend und nur schwach bei der Einspritzung in das Blut (*Honda*³⁾. Das in Wasser leicht lösliche *Digitonin*, welches nicht mit dem sehr schwer löslichen, kristallisierbaren *Digitonin* von *Kiliani* verwechselt werden darf, ist fast unwirksam.

Das **Sapotoxin** der Quillajarinde, das **Agrostemma-Sapotoxin**, die **Quillajasäure** und **Agrostemmasäure** wirken ungleichmäßig heftig ertötend und zerstörend auf alle lebenden Organ-elemente, mit denen sie in Berührung kommen, indem das *Protoplasmaeiweiß* wie durch ätzende Substanzen gänzlich verändert und aller Lebenseigenschaften beraubt wird.

Bei der Injection der Sapotoxine in das Blut gehen die Tiere nach großen, rasch tötenden Gaben unter den heftigsten Krämpfen an Lähmung des Gehirns, namentlich aber der Respiration zugrunde. Geringere, erst nach einigen Stunden den Tod bedingende Mengen, insbesondere von quillajasauerm Natrium, verursachen außerdem heftige, dysenterieartige Darmerscheinungen und die entsprechenden Veränderungen an der Schleimhaut: Hyperämie, Blutaustritt, Ödem der Darmwand, Hyalinbildung an den Gefäßen, Lockerung und nekrotischen Zerfall der Schleimhaut. Außerdem finden sich *Ekchymosen* und *Auflagerungen* an den serösen Häuten des Herzens.

1) Über eine Reihe anderer Saponine aus verschiedenen, zum Teil exotischen Pflanzen vergl. L. Weil, Beiträge zur Kenntniß der Saponinsubstanzen. Diss. Straßburg 1901.

2) Brandl, Sapotoxin und Sapogenin von *Agrostemma Githago*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **54**. 245. 1906; *ibid.* **59**. 245 und 299. 1908. Literatur und Versuche an Tieren über die Giftigkeit der Kornrade.

3) *Honda*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 211. 1904.

Nach den kleinsten, gerade noch tödlichen Gaben des Quillaja-Sapotoxins, etwa 0,5—1,0 mg pro kg Körpergewicht, verläuft die Vergiftung langsam, und der Tod erfolgt nach einigen Tagen durch Collaps ohne Darmerscheinungen.

Die tödlichen Gaben Agrostemma-Sapotoxin sind bei der Einspritzung in das Blut für Hunde 2,5 mg, für Kaninchen 10—12 mg pro kg Körpergewicht. Bei der Einverleibung in den Magen sind an Hunden, Kaninchen, Schweinen, Hühnern und Tauben wenigstens 0,5—0,6 g pro kg erforderlich, um den Tod in einigen Stunden herbeizuführen. Ein Hund, welcher 59 Tage lang im ganzen 79 g Rohsapotoxin, entsprechend 42 g reinem Sapotoxin erhalten hatte, zeigte abgesehen von einigen Durchfällen keine Vergiftungserscheinungen (Brandl). Doch soll eine Brotmenge, welche 3—5 g Ackerradenmehl enthält und nach Brandl 0,1—0,18 g Sapotoxin entspricht, bei Menschen leichte Vergiftungen bewirken.

Neben all diesen Wirkungen vermögen die Sapotoxine und Saponine beim Zusatz zum Blut die roten Blutkörperchen aufzulösen, am stärksten das Dioscin, am wenigsten das quillajasaure Natrium und das Dioscorea-Sapotoxin¹⁾. Indessen scheint diese Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung keinen merklichen Einfluß zu haben, weil bei Vergiftungen an Tieren mit diesen Substanzen das Auftreten von freiem Hämoglobin sich nicht hat nachweisen lassen. Veränderungen der Muskeln am Rumpf und Herzen werden nur bei direkter Application auf dieselben beobachtet.

Bei subcutaner Einspritzung des Giftes vollzieht sich die Resorption nur sehr langsam, die Vergiftungserscheinungen treten spät ein, und der Tod erfolgt meist erst am 3. oder 4. Tage in der Regel ohne Darmerscheinungen durch allgemeine Lähmung. An der Injectionsstelle entwickelt sich eine starke, oft hämorrhagische Entzündung mit Ödembildung.

Auch im Magen und Darmkanal erzeugt das Sapotoxin eine allgemeine Reizung, die zu Nausea, Erbrechen und Durchfällen führt, während eine Vergiftung durch Resorption ausbleibt. Die meisten Sapotoxine werden von der unversehrten Schleimhaut des Verdauungskanals nicht resorbiert. Nur das Agrostemma-Sapotoxin bringt vom Magen aus die gleichen Wirkungen hervor, wie nach der Einspritzung in das Blut, so daß also Vergiftungen mit Mehl, welches Ackerradensamen enthält nicht ausgeschlossen sind.

1) Über das Vermögen der verschiedenen Sapotoxine und Saponine die roten Blutkörperchen aufzulösen, vergl. die Tabelle bei Honda a. a. O.

An den Schleimhäuten des Mundes, Rachens, Kehlkopfes, der Nase und des Auges verursachen die Sapotoxine ebenfalls sensible und nutritive Reizung und infolgedessen Räuspern, Speien, Gefühl des Ekels, Kratzen im Munde und Rachen, convulsivische Hustenanfälle, Niesen, Tränenfluß, ödematöse Schwellung der Lider. An der äußeren Haut entstehen nur bei der Einreibung mit Fett Jucken und Brennen und nach wiederholter Application ein schmerzhafter Pustelausschlag.

Infolge dieser localen Wirkungen des Sapotoxins und der Quillajasäure rufen die Präparate der Senega- und Seifenkrautwurzel sowie der Quillajarinde bei Menschen ganz ähnliche Erscheinungen hervor wie die Brechmittel im Nausea-Stadium ihrer Wirkung, darunter namentlich Kratzen im Halse, Speichelfluß, Vermehrung und Verflüssigung des Bronchialschleimes, Hustenreiz. Man kann daher jene Präparate, von denen bisher fast nur die Senegawurzel in Gebrauch ist, in demselben Sinne als Expectorantien anwenden, wie die eigentlichen Brechmittel (vergl. Apomorphin und Emetin). Sie bieten gegenüber der Ipecacuanha den Vorteil, daß ihre wirksamen Bestandteile nicht resorbiert werden, und daß deshalb die erforderlichen Grade der expectorierenden Wirkung unabhängig von den allgemeinen, durch die Resorption bedingten Erscheinungen lediglich durch die locale Wirkung auf die Magenschleimhaut erzielt werden können. Es ließe sich für diesen Zweck statt der Senegawurzel die billigere und wirksamere Quillajarinde gebrauchen.

Unentbehrlich sind indeß die Stoffe dieser Gruppe als Expectorantien nicht, weil sich bei geschickter Handhabung der gleiche Zweck auch durch die Ipecacuanha erreichen läßt.

Inbezug auf die Anwendung der Sassaparilla in Form der berühmten Zittmannschen Decocte bei der Behandlung der Syphilis ist Böcker schon im Jahre 1857 nach sorgfältigen historischen, kritischen und experimentellen Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, daß die Sassaparilla vielleicht ein vortreffliches Heilmittel sein kann, daß dieses aber noch nicht bewiesen sei. Wir dürfen heute auch den Vordersatz dieses Ausspruches bezweifeln und dieser Droge im besten Falle nur schwach expectorierende Wirkungen zuschreiben.

Den Sapotoxinen schließt sich nach Eigenschaften und

Wirkungen das **Schlangengift** an. Faust¹⁾ hat aus dem Cobragift, dem eingetrockneten Giftdrüsensekret der ostindischen Brillenschlange, *Naja tripudians*, welches eine dem trockenen Eiweiß ähnliche Masse bildet, den giftigen Bestandteil, das **Ophiotoxin**, isoliert und analysiert. Es ist amorph, stickstofffrei, löst sich nach dem Trocknen langsam in Wasser und hat die Zusammensetzung $C_{17}H_{26}O_{10}$. Seine Wirkungen nach der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut bestehen, wie die des genuinen Schlangengiftes, in Lähmung des Centralnervensystems und speciell der Respiration, während eine direkte Wirkung auf das Herz nicht vorhanden ist. An Fröschen werden auch die Endigungen der motorischen Nerven wie durch das Curarin gelähmt. Die tödlichen Gaben sind pro kg Tier bei der Einspritzung in das Blut für Kaninchen 0,10 mg, für Hunde 0,15 mg, bei subcutaner Injection für Kaninchen 3,0 mg, für Hunde 6,0 mg. Vom Magen aus wird es nicht resorbiert.

Das reine Ophiotoxin wird nach der subcutanen Einspritzung nur langsam resorbiert, wobei locale Reizerscheinungen — Schmerzhaftigkeit, Rötung, ödematöse Schwellung, zuweilen hämorrhagische Infiltration und aseptische Absceßbildung — in den Vordergrund treten, während das native, eiweißhaltige Cobragift auch bei dieser Art der Einverleibung rasch resorbiert wird und stark wirkt. Man muß daher annehmen, daß das reine Ophiotoxin an den Applicationsstellen an Eiweiß gebunden wird und hier länger liegen bleibt als das Cobragift, welches schon in Form einer löslichen Eiweißverbindung injiziert wird.

Das Ophiotoxin und die Sapotoxine haben mancherlei Eigenschaften gemeinsam. Beide sind stickstofffrei, bilden schäumende Lösungen, erzeugen an den Applicationsstellen entzündliche Reizung, wirken blutkörperchenlösend und lähmen besonders die Respiration. Wie die meisten Sapotoxine ist das Ophiotoxin colloidal und nicht dialysierbar, und beide werden von den Schleimhäuten des Magens und Darms nicht resorbiert. Man kann daher das Ophiotoxin als ein tierisches Sapotoxin auffassen, welches wie das Sapogenin kein Glykosid ist.

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 236. 1907.

Auch das von Boehm und Starcke¹⁾ zuerst genauer untersuchte **Pfeilgift der Kalahari** aus Deutsch-Südwestafrika, welches den Larven von Käfern der Gattung *Diamphidia* entstammt, scheint nach den Untersuchungen von Heubner²⁾ stickstofffrei zu sein, löst Blutkörperchen auf und bewirkt bei der Einspritzung in das Blut, nicht vom Magen aus, Krämpfe und allgemeine Lähmung.

1. *Radix Senegae*, Senegawurzel; von *Polygala Senega*. Wirksame Bestandteile Sapotoxin und Saponin (Senegin). Gaben 5,0–15,0 täglich, auf 100–200 Aufguß.

2. *Sirupus Senegae*. Auf 100 Sirup der Aufguß von 5 Senegawurzel. Teelöffelweise mehrmals täglich.

3. *Radix Sassaparillae*, Sassaparilla; Wurzeln centralamerikanischer *Smilax*-Arten.

4. *Decoctum Sassaparillae compositum*, Zittmannsches Decoct. Sassaparilla 20, Zucker 1, Alaun 1, Anis 1, Fenchel 1, Sennesblätter 5, Süßholz 2 auf 500 Decoct.

5. *Cortex Quillajae*, Quillajarinde; von *Quillaja Saponaria*. Wirksame Bestandteile s. oben S. 314.

35. Gruppe der Helvellasäure.

In der Stein- oder Speisemorchel oder Lorchel, *Helvella esculenta*, die beim Genuß infolge ungeeigneter Zubereitung mehrfach zu Vergiftungen Anlaß gegeben hat, findet sich als giftiger Bestandteil die stickstofffreie **Helvellasäure**³⁾, die eine sirupartige Masse bildet und in Wasser und Äther löslich ist. Durch Abkochen und Fortgießen des Kochwassers wird sie aus den Lorcheln vollständig entfernt und diese sind dann ganz ungiftig. Auch durch Trocknen und namentlich bei längerem Aufbewahren verlieren sie ihre Giftigkeit vollständig. Die Helvellasäure wird vom Magen aus leicht, aber etwas langsam resorbiert, und die Vergiftungserscheinungen treten daher erst einige Stunden oder noch länger nach der Aufnahme des Giftes in den Magen ein.

An Hunden stellt sich, nachdem sie die wäßrige Abkochung der Lorcheln gefressen haben, zuerst heftiges Er-

1) Boehm und Starcke, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**, 424 und 428. 1897.

2) Heubner, Üb. d. Pfeilgift der Kalahari. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **57**, 358. 1907.

3) Boehm und Külz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**, 403. 1885.

brechen ein und dann entwickeln sich allmählich die übrigen Symptome, die wenigstens im wesentlichen bei diesen Tieren davon abhängen, daß das Gift einen hochgradigen Zerfall der roten Blutkörperchen verursacht. Infolgedessen treten im Harn reichliche Mengen Hämoglobin auf und die Nieren erscheinen nach dem Tode der Tiere bei der Section wegen der Überfüllung und Durchtränkung mit Hämoglobin schwarzrot gefärbt; die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind zum Teil zerstört und die letzteren selbst mit Hämoglobinmassen und Cylindern erfüllt. In der Milz finden sich reichliche Ablagerungen von Hämoglobin. Regelmäßig tritt am ersten oder zweiten Tage ein mehr oder weniger starker Icterus auf, der auch von der Auflösung der roten Blutkörperchen abhängig gemacht werden muß.

Die Symptomenreihe in den Vergiftungsfällen an Menschen beginnt ebenfalls mit heftigem Erbrechen, selten von mäßigem Durchfall begleitet, dann folgen nach einiger Zeit Gehirnerscheinungen, Benommenheit des Sensoriums, Sopor, zuweilen auch Delirien, Pupillenerweiterung, mehr oder weniger heftige convulsivische Krämpfe, in einzelnen Fällen icterische Hautfärbungen. Das Auftreten von Hämoglobin im Harn oder andere Folgen einer Auflösung der roten Blutkörperchen, außer dem gelegentlichen leichten Icterus, hat man bei Menschen nicht beobachtet.¹⁾

In der älteren Literatur finden sich auch Angaben über die Giftigkeit der Spitzmorchel (*Morchella esculenta*).

36. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn).

Das Mutterkorn, welches eine hauptsächlich an Roggenähren vorkommende Entwicklungsstufe (Sklerotium) des Pilzes *Claviceps purpurea* ist, hat in mehrfacher Beziehung eine große praktische Bedeutung. Mit dem Getreide zu Brot verbacken erzeugt es eine chronische Vergiftungskrankheit, den Ergotismus, von dem man eine gangränöse und eine krampfartige oder convulsivische Form, letztere auch Kriebelkrankheit genannt, unterscheidet. Sein wäßriger Aufguß verursacht ohne

1) Über die Versuche an Tieren und die Vergiftungen bei Menschen vergl. Bostroem, Deutsches Arch. f. klin. Medic. **32**. 209. 1882; Ponfick, Virchows Arch. **88**. 445. 1882.

andere Erscheinungen eine Verstärkung der Wehen des schwangeren Uterus, wenn diese bereits im Gange sind, aber nicht die genügende Kraft haben, die Geburt oder die Ausstoßung der Nachgeburt herbeizuführen. Bei dieser Anwendung sowie bei den Versuchen, dadurch Abort und Frühgeburt zu erzielen, erfolgen zuweilen nach größeren Gaben sehr wirksamer Präparate acute Vergiftungen.

Die Bestandteile des Mutterkorns, von welchen diese Wirkungen und Folgezustände abhängen, waren bis vor kurzem trotz vielfacher Untersuchungen fast völlig unbekannt. Nur konnte vermutet werden, daß in der Droge mehrere wirksame Substanzen enthalten seien. Zuerst gelang es, zwei giftige Bestandteile einigermaßen zu isolieren und vor allem ihre Wirkungen näher festzustellen; es waren dies das Sphacelotoxin und das Alkaloid Cornutin (Kobert¹⁾). Jetzt müssen wir nach den Untersuchungen von Jacobj²⁾ den eigentlichen wirksamen Bestandteil, das Sphacelotoxin, und seine Verbindungen mit anderen, an sich ungiftigen Bestandteilen des Mutterkorns unterscheiden.

Das reinste, bisher im freien Zustande dargestellte **Sphacelotoxin** bildet eine gelbe, aber sich bald grün färbende, nicht in Wasser, wohl aber in Alkalien lösliche, stickstofffreie, harzartige Masse, die sich sehr leicht zersetzt und unwirksam wird. Beständiger dagegen ist sie in ihren Verbindungen, dem Chrysotoxin und Secalintoxin (Ergotoxin).

Das **Chrysotoxin** ist die Verbindung des Sphacelotoxins mit dem unwirksamen, amorphen oder kristallisierten Ergochrysin, das sich, wie auch das Chrysotoxin in Alkalien leicht mit goldgelber Farbe löst und mit ihnen salzartige Verbindungen bildet. Das Chrysotoxin ist im freien Zustande leicht löslich in Alkohol, Äther und anderen derartigen Lösungsmitteln und bildet ein rein gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver.

Das **Secalintoxin** (früher Ergotoxin) besteht aus einer Verbindung des Sphacelotoxins mit einer unwirksamen Base, dem Secalin, die mit dem Ergotin von Tanret nicht identisch ist. Das Secalintoxin bildet ein in Alkohol, Benzol, weniger in Äther, leicht in Säuren lösliches, fast weißes, kreideartiges Pulver.

Das **Ergotoxin** von Barger und Carr³⁾ scheint seiner Zusammensetzung und Wirkung nach eine Verbindung von Sphacelotoxin mit der

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **18**. 316. 1884.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **39**. 85. 1897.

3) Barger and Carr, The alkaloids of Ergot. From the Journ. of the Chemical Society. vol. **91**. p. 337. 1907; Barger and Dale, Ergotoxine and some other constituents of Ergot. From the Bio-Chemical Journ. vol. II. p. 240. 1907.

Base Ergotin in von Tanret zu sein. Die Zusammensetzung des Ergotinins ist $C_{35}H_{39}N_5O_5$, die des Ergotoxins $C_{35}H_{41}N_5O_6$, von welchem Barger und Carr kristallisierbare Salze mit Phosphorsäure, Salzsäure und Oxalsäure erhielten. Sie erhitzen eine alkoholische, etwas Phosphorsäure enthaltende Lösung von Ergotin in zum Sieden und halten es für wahrscheinlich, daß dabei als optisches Isomeres des Ergotinins Ergotoxin entstanden war.

Das Alkaloid Cornutin ist im Mutterkorn nur einmal in äußerst geringer Menge gefunden worden. Es bildete im freien Zustande eine sirupartige Masse, die sich teilweise schon beim Eindampfen ihrer Lösungen zersetzte (Kobert, 1884). Durch seine große Wirksamkeit sowie dadurch, daß es Krämpfe hervorbrachte, war es leicht von anderen Mutterkornalkaloiden zu unterscheiden. Das spätere Cornutin von Kobert, wie es von Merck in den Handel gebracht wird, enthält nach den Versuchen von Palm¹⁾ an Tieren kein krampferregendes Cornutin, sondern an wirksamer Substanz nur wenig Chrysotoxin und Spuren des unwirksamen Secalins.

Palm hat noch verschiedene andere Mutterkornpräparate geprüft. Keines wirkte krampferregend. Das Cornutin von Keller besteht aus Secalin und zuweilen aus diesem und dem Secalintoxin, das Ergotin in Tanret ebenfalls aus Secalin und enthält auch etwas, wahrscheinlich an letzteres gebundenes Sphacelotoxin. Das Cornutinum ergotini-cum von Bombelon brachte geringe Verfärbung der Kämme von Hähnen hervor, ist also sphacelotoxinhaltig, und gab ausgesprochene Secalin- und Sklererythrin-(Mutterkornfarbstoff-Reaction. Als unwirksam erwies sich das auch in die deutsche Pharmakopoe aufgenommene, amerikanische Extractum secalis cornuti fluidum. Es verursachte keine Verfärbung der Kämme von Hähnen. Ebenfalls ohne merkliche Wirkung waren das Extractum fluidum secalis cornuti von Schatz-Kohlmann und das Ergotinum asepticum von Parke, Davis u. Co. Dagegen brachten das Ergotin von Denzel eine recht bedeutende und das Secale cornutum dialysé von Golaz an Hähnen eine schwache Verfärbung der Kämme hervor, waren also sphacelotoxinhaltig.

Zu den wirksamen Bestandteilen des Mutterkorns muß endlich noch die Ergotinsäure gerechnet werden. Sie ist ein dem Saponin ähnliches, aber stickstoffhaltiges saures Glykosid und wurde in nicht ganz reinem Zustande unter jenem Namen und mit noch mehr fremdartigen Substanzen vermisch als Sklerotinsäure in den Handel gebracht.

Die Wirkungen des Sphacelotoxins in der Form des Chrysotoxins, Secalintoxins, Ergotoxins und wohl noch anderer Verbindungen bedingen im wesentlichen sowohl die Giftigkeit

1) Palm, Untersuchungen üb. d. Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für d. Geburtshilfe. Arch. f. Gynäkolog. **67**. H. 3. 1902. Literatur.

des Mutterkorns, als auch seine therapeutische Bedeutung. Sie erzeugen durch ihre Gefäßwirkung Gangrän und verursachen Contractionen des schwangeren Uterus.

Die Gangrän läßt sich in allen ihren Entwicklungsphasen nur an Hähnen studieren, während sie unter den Säugetieren sich beim Schwein zwar entwickelt, jedoch bloß rudimentär in Form von Brandblasen an Ohren und Nase.

An Hähnen nehmen bei starker Vergiftung Kamm und Bartlappen zuweilen schon zwei Stunden nach der Einverleibung des Sphacelotoxins in den Magen gangränöse Schwarzfärbung und trockene Beschaffenheit an. Weit rascher entwickelt sich die Wirkung bei subcutaner Einspritzung. Nach monatelanger Anwendung kleinerer Gaben wird der Kamm vollständig abgestoßen. In einem Falle lösten sich sogar die Flügel ohne Blutung im Handgelenk ab (Kobert, 1884).

Das Secalintoxin ist weit wirksamer als das Chrysotoxin. Es bringt schon in Gaben von 0,02—0,03 g an Hühnern die charakteristische dunkle Verfärbung des Kammes hervor, während dazu vom Chrysotoxin 0,10—0,20 g erforderlich sind. Diesen Gaben entsprechen 5 mg des isolierten, aber bereits durch Zersetzung grünlich-braun gefärbten Sphacelotoxins. Die Stärke der Wirkung des Ergotoxins von Barger und Carr stimmt annähernd mit der des Secalintoxins überein. Nach der Einspritzung von 20 mg des Phosphats in den Brustmuskel trat nur eine stellenweise leichte, vorübergehende dunklere Färbung des Kammes auf. Die subcutane Injektion von 10 mg der freien Base als Lösung in 80 procentigem Alkohol bewirkte ebenfalls eine mäßige Dunkelfärbung des Kammes.

Die Ursache dieser Gangrän ist eine durch Stase des Blutstromes bedingte hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen (v. Recklinghausen). Die Stase wird durch eine krampfartige Contraction der Gefäße herbeigeführt, deren Ursache noch nicht ganz klar ist. Es scheint dabei eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen beteiligt zu sein. Die nächste Folge dieser Gefäßverengung ist bei acuten Vergiftungen an allen Tierarten eine hochgradige Steigerung des Blutdrucks. Doch ist das Verhalten des letzteren während eines Blutdruckversuches ein wechselndes ¹⁾, was vielleicht davon abhängt, daß die Gefäßcontraction anfangs keine conti-

1) Vergl. Jacobj a. a. O. oben S. 320. Über das Verhalten des Blutdrucks unter dem Einfluß verschiedener Mutterkornpräparate vergl. Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Circulation. Preisschr. u. Diss. Göttingen 1905.

nirliche ist und erst allmählich wenigstens in einzelnen Gefäßgebieten zu einer dauernden wird. Gefäßcontraction und Stase müssen aber lange genug anhalten, um eine hyaline Gerinnung zustande kommen zu lassen. Es ist auch verständlich, daß die Gangrän an den peripheren Körperteilen auftritt, in denen der Blutstrom von Hause aus träge ist. Unerklärlich ist die Prädisposition einzelner Tierarten und die Immunität anderer.

Die Erscheinungen seitens des Nervensystems bestehen bei allen Tierarten in hypnotischen Zuständen, an Säugetieren in Unruhe und Bewegungsdrang. Schließlich erfolgt allgemeine Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand.

Gleichzeitig mit der Gangrän der peripheren Körperteile stellen sich bei Hähnen, Hunden und Katzen Erbrechen und Durchfälle ein. Die letzteren können nach einigen Tagen sehr profus werden. Dabei finden sich im Darm Blutextravasate und Verschwärungen der Plaques und solitären Follikel. Auch diese Veränderungen sind als gangränöse Vorgänge aufzufassen.

An Kaninchen sind Durchfälle, Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen ohne Gangrän die Erscheinungen der chronischen Sphacelotoxinvergiftung.

Nach dem Tode lassen sich bei der acuten Form nirgends makroskopische pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen, so daß die Lähmung nicht als Folge von Gefäßcontractionen, sondern als direkte Sphacelotoxinwirkung aufzufassen ist. Bei chronischem Verlauf der letzteren finden sich Blutaustretungen in allen inneren Organen, auch im Gehirn und Rückenmark. Aber nur in einzelnen Fällen scheint zwischen ihnen und verschiedenen, während des Lebens beobachteten Erscheinungen ein Zusammenhang zu bestehen.

Die Contracturen an den Gliedern, die convulsivischen Muskelzuckungen und epileptiformen Anfälle, welche die krampfartige Form des Ergotismus bei Menschen kennzeichnen, werden bei der Vergiftung mit Chrysotoxin oder Secalintoxin an Tieren nicht beobachtet.

Das Cornutin dagegen ist ein regelrechtes Krampfgift. Es erzeugte an Säugetieren lange anhaltendes Würgen, Erbrechen und Durchfälle und sodann tonische und klonische epileptiforme Krämpfe. Durch gleichzeitige Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der vasomotorischen Nerven wurden Pulsverlangsamung und Gefäßcontractionen bedingt. Letztere verursachten an curarisierten Tieren nach der Vagusdurchschneidung Steigerung des Blutdrucks. Der Tod erfolgte durch Respirationslähmung.

An Fröschen verursachen Gaben von 30–50 mg Chrysotoxin allgemeine Lähmung, aber keine Krämpfe. Das Fehlen der letzteren beweist die völlige Abwesenheit von Cornutin in dem Chrysotoxin.

Da das Cornutin nur einmal im Mutterkorn gefunden worden ist, so scheint es ein seltener und inconstanter Bestandteil des letzteren zu sein. Da es außerdem an Tieren nur acute, bald vorübergehende, mit dem Tode oder mit völliger Erholung endende Vergiftungen, niemals, selbst bei längerem Gebrauch, Gangrän oder andere dauernde Störungen hervorbrachte, so ist nicht anzunehmen, daß es an Menschen bei der chronischen Mutterkornvergiftung die Ursache der epileptiformen und anderen Krampfstände ist. Wahrscheinlich werden auch diese durch das Sphacelotoxin als Folge von Gefäßcontractionen und Ernährungsstörungen bedingt. Bei den Geistesstörungen ist kaum an eine andere Genese zu denken.

Was die **Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshilfe** betrifft, so handelt es sich dabei in der Regel nur um eine Verstärkung bereits eingetretener Wehen während der Geburts- und Nachgeburtsperiode.

An trächtigen Hunden, Katzen und Kaninchen rufen Gaben von 0,1–0,2 g Chrysotoxin eine reguläre Wehentätigkeit hervor, welche auch schon in der Mitte der Schwangerschaft zu einer sicheren und für das Muttertier zwar ohne dauernden Nachteil, aber nicht immer ohne Vergiftungserscheinungen verlaufenden Ausstoßung der Föten führt (Jacobj).

Nach den klinischen Versuchen von Palm¹⁾ an der Frauenklinik von Runge in Göttingen mit der Anwendung von Chrysotoxin-Natrium zur baldigen Beendigung langdauernder Geburten oder zur künstlichen Erregung der Geburtstätigkeit trat die Uterustätigkeit in allen 17 Fällen ein. Mengen von 0,01 g wirkten schon deutlich, 0,02–0,03 g sind die geeignetsten Gaben. Die Anwendung geschah stets subcutan.

Ob es dagegen gelingt, bei Menschen in den früheren Perioden der Schwangerschaft Uteruscontractionen und durch diese Abort und Frühgeburt herbeizuführen, ohne daß gleichzeitig Vergiftungserscheinungen sich einstellen, darf als zweifelhaft gelten. Jedenfalls wären zur Erzielung dieses Erfolges stärkere Gaben völlig wirksamer Präparate erforderlich. Wenn es unter diesen Bedingungen in einzelnen Fällen auch gelingen mag, die Dosierung derartig zu regulieren, daß nur Uteruscontractionen und keinerlei schädliche Wirkungen ein-

1) Palm, a. a. O. oben S. 321.

treten, so ist doch die Gefahr einer Vergiftung, deren Folgen nicht zu übersehen sind, immerhin so groß, daß die Anwendung dieses Mittels für einen solchen Zweck, vorläufig wenigstens, bedenklich erscheint.

Man hat an Menschen und Tieren die Beobachtung gemacht, daß die Gangrän zuweilen erst mehrere Wochen nach der letzten Aufnahme von mutterkornhaltigem Brot oder von reinem Sphacelotoxin sich entwickelte. Daher ist jeder stärkere oder längere Zeit fortgesetzte Gebrauch dieses Mittels, wie er früher bei mancherlei Zuständen, z. B. bei chronischen Blutungen und bei Aneurysmen, üblich war, ebenfalls zu verwerfen.

Zur Verstärkung der Wehen dient gegenwärtig gewöhnlich ein Mutterkornaufguß, in welchem das Sphacelotoxin in Form der oben genannten Verbindungen wahrscheinlich nicht gelöst, sondern durch das heiße Wasser wohl nur in feiner Verteilung aufgeschwemmt ist. Bloß das frisch gesammelte Mutterkorn hat seine volle Wirksamkeit; diese nimmt allmählich ab, und schon nach wenigen Monaten ist sie meist vollständig verschwunden. Hieraus entspringt eine große Unsicherheit bei der Anwendung dieses Mittels, indem der gewünschte Erfolg das eine Mal ausbleibt, ein anderes Mal zugleich mit ihm Vergiftung eintritt, die schon nach einmaligen Gaben bedenklich werden kann.

Bei dieser nach arzneilichen Gaben beobachteten acuten Vergiftung treten Erbrechen, Kolikschmerzen und Durchfälle, Gefühl von Ameisenkriechen und Pelzigsein, schmerzhaftes Contractionen der Glieder, Pulsverlangsamung, Betäubung auf. Erholung ist mindestens die Regel.

Wie wenig geeignet die gebräuchlichen Mutterkornpräparate für die praktische Anwendung sind, ergibt aus der oben (S. 321) mitgeteilten Charakteristik derselben. Es ist alle Aussicht vorhanden, daß das Chrysotoxin nach den bisher damit erzielten Erfolgen alle übrigen Präparate und Anwendungsformen des Mutterkorns verdrängen wird, sobald es gelingt, diesen Körper in geeigneter Beschaffenheit technisch herzustellen.

Mit ähnlichen Verhältnissen hat man bei der vielfach geübten Anwendung des Mutterkorns gegen Blutungen zu rechnen. Hier kommen aber zu der durch die Beschaffenheit der Präparate bedingten Unsicherheit noch andere Momente hinzu, die den Erfolg zweifelhaft erscheinen lassen.

Blutungen im Uterus werden in der bekannten Weise durch die Contractionen dieses Organs gestillt. An anderen Körpertheilen kann die Blutung unter dem Einfluß dieses Mittels nur durch eine Zusammenziehung der Gefäße zum Stehen kommen. Gelingt es wirklich, diese Gefäßwirkung hervorzubringen, so ist mit dem Erfolg sicher auch die Gefahr da, ja es läßt sich annehmen, daß an einzelnen Organen sich leichter Gangrän entwickeln, als an anderen Blutstillung zustande kommen wird. Falls daher nach der Anwendung dieses Mittels Blutungen aufhören, so ist der Verdacht nicht ausgeschlossen, daß dabei andere Ursachen als die Wirkungen des Mutterkorns tätig gewesen sind.

Der letzte der genannten Mutterkornbestandteile, die Ergotin- oder Sklerotinsäure, ist an Säugetieren wenig wirksam und bringt weder Vergiftungen noch Wehenverstärkung hervor. An Fröschen erzeugt sie eine eigenartige, interessante Lähmung des Rückenmarks.

1. **Secale cornutum**, Mutterkorn; das Sklerotium — die Ruheform — des vom Roggen gesammelten Pilzes *Claviceps purpurea*. Gaben 0,3—1,0, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ stündlich, im wäßrigen Aufguß.

*2. **Chrysotoxinum**, Chrysotoxin und **Natrio-Chrysotoxinum**, Chrysotoxin-Natrium. Vergl. oben S. 320. Gaben oben S. 324.

3. **Extractum Secalis cornuti**, Mutterkornextract, der in Wasser und verdünntem Alkohol lösliche Anteil des Mutterkorns. Gaben 0,1—0,5, täglich bis 2,0, in Lösung.

4. **Extractum Secalis cornuti fluidum**. Wie andere Fluid-extracte aus 100 Mutterkorn auf 100 Extract dargestellt. Gaben 0,3—1,0.

37. Gruppe des Cannabinols.

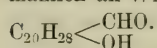
Verschiedene aus den in Indien und anderen heißen Gegenden Asiens gesammelten Zweigspitzen von *Cannabis sativa* hergestellte harz- oder extractartige Präparate dienen im Orient und in Indien unter dem Namen Haschisch und Charas als weit verbreitete Genußmittel und werden in Europa noch gegenwärtig als Narcotica gebraucht.

Der einheimische Hanf ist harzarm und enthält nur sehr wenig wirksame Substanz. Doch pflegte auch die Wirksamkeit der in den europäischen Handel kommenden Präparate des sogenannten indischen, d. h. des gewöhnlichen, in den genannten Gegenden wachsenden Hanfs eine sehr wechselnde und in der Regel eine geringe zu sein. Deshalb sind die Versuche, den wirksamen Bestandteil im analysierbaren Zustanderein und mit seiner vollen Wirksamkeit darzustellen, lange vergebliche

geblieben. Martius (1855) bezeichnete zuerst als wirksamen Bestandteil eine amorphe, harzartige, bitter schmeckende Masse, die vor einer Reihe von Jahren unter dem Namen Cannabinon in den Handel kam und vor nicht langer Zeit von englischen Chemikern Cannabinol genannt und als ein bei 265—270° unter 20 mm Hg-Druck siedendes, rotes, öltartiges Harz beschrieben wurde. Doch erreichte die Substanz nicht die Wirksamkeit des Cannabispräparats, aus dem sie dargestellt war.¹⁾

S. Fränkel²⁾ erhielt teils über Smyrna und teils über Konstantinopel 10 kg Haschisch, welcher durch Ausziehen mit Petroleumäther 2,2 kg „Harz“ gab. Aus diesem stellte er durch fractionierte Destillation im Vacuum den wirksamen Bestandteil, das Cannabinol, dar.

Das **Cannabinol**, $C_{21}H_{30}O_2$, bildet eine ganz schwach gelbliche, durchsichtige Masse von dicker Sirupconsistenz, deren Siedepunkt bei 0,5 mm Hg-Druck 115° ist. Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Petroleumäther und Eisessig, gibt beim Erhitzen die Millonsche Reaction und färbt sich an der Luft dunkler, wobei es allmählich an Wirksamkeit verliert. Das Cannabinol ist ein Phenolaldehyd:



Die Versuche über die **Wirkungen des Cannabinols** wurden **an Hunden** ausgeführt, da Kaninchen selbst nach Einführung von 5 g in den Magen keinerlei Erscheinungen zeigten, und eine andere Anwendungsweise ausgeschlossen ist. Die bei Hunden angewendeten Gaben betrugen 0,05—2,0 g. Nach den kleinsten noch wirksamen Gaben traten bloß große Unruhe und anscheinend Visionen ein. Mäßige Gaben bewirkten Somnolenz, die auch im Stehen der Tiere hervortrat. Dabei waren die Augen starr vorwärts gerichtet, wie nach scheinbar in der Luft schwebenden Gegenständen, nach denen auch mit den Vorderpfoten gegriffen wurde. Nach etwas größeren Gaben behielten die Hunde verrenkte Stellungen, die man ihnen gab oder die sie selbst annahmen, längere Zeit unverändert bei. Es folgt dann das hypnotische Stadium. Die Tiere stehen den Kopf tief gesenkt, um dann plötzlich, namentlich wenn beim weiteren Senken der Kopf schließlich den Boden berührt, aber zuweilen auch ohne nachweisbare Veranlassung, jäh aufzuschrecken und eine heftige Bewegung, besonders einen Sprung,

1) Vergl. Marshall, A contribution to the Pharmacology of Cannabis indica. Dundee 1899.

2) S. Fränkel, Chemie und Pharmakol. des Haschisch. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 49. 266. 1903. Literatur.

auszuführen. Dieses Verhalten kann sich eine Stunde lang wiederholen. Es machen sich in diesem Stadium auch Gleichgewichtsstörungen bemerkbar. Die Tiere sind sich ihrer Lage und Stellung nicht bewußt und stürzen beim Versuch, Bewegungen auszuführen, häufig zu Boden. Nach großen Gaben nehmen die Tiere die liegende Stellung ein und sinken zusammen, wenn man sie aufrecht zu stellen versucht. Sie befinden sich im schweren Sopor und die Respiration ist vertieft. Sehr große Gaben bewirkten bei manchen Tieren Erregungszustände, Zusammenschauern und fibrilläre Muskelzuckungen, ohne daß die kataleptischen und narkotischen Erscheinungen deutlich zur Wahrnehmung kamen.

An Hunden tritt rasch Gewöhnung an das Cannabinol ein. Doch nehmen sie bei solchen Versuchen wenig Nahrung zu sich und magern infolgedessen sehr rasch ab. Selbst die größten Gaben bewirkten keine tödliche Vergiftung, nicht einmal bedrohliche Symptome. Der Rauch von Cannabinol aus einer Pfeife brachte die gleichen Wirkungen wie dieses hervor.

Versuche an Menschen sind mehrfach mit dem Haschisch selbst, mit einem harzartigen Körper aus Hanfkraut von Buchheim und Kelterborn (1859) und neuerdings mit dem Cannabinol der englischen Chemiker angestellt worden und haben im wesentlichen übereinstimmende Resultate ergeben. Es traten in erster Linie Exaltationszustände der psychischen Funktionen auf, deren Symptome Verzückung, laute Fröhlichkeit, zuweilen auch gedrückte Stimmung, ferner Ideenflucht, Gesichts- und Gehörshallucinationen, Bewegungstrieb und Hallucinationen der Bewegung (Fliegen, Schwimmen, Reiten) auch der Empfindung (Farbensehen) sind. An Händen und Füßen entsteht das Gefühl von Ameisenkriechen. Auf die Exaltation folgen Depressionszustände, und es stellt sich Schläfrigkeit und Schlaf ein. Nach einer größeren Gabe (0,3 g) des harzartigen Körpers wurden von Kelterborn an sich selbst hochgradige Pulsbeschleunigung, heftige Unruhe, Aufregung, Schwäche, krampfhaftes Contractionen an den Extremitäten mit Trismus, völlige Kraftlosigkeit, dann Schlaf und Erholung beobachtet.

Noch schwerere Vergiftungen sind aus Unkenntniß durch die therapeutische Anwendung des Handelspräparats Cannabinon hervorgerufen worden, und zwar schon bei einer Gabe von 0,2 g.

In einem Falle traten Schwindel, Ideenflucht und andere Erscheinungen schon nach einer Gabe von 0,015 g des Extractum Cannabis indicae ein (Marshall).

Tödlich verlaufene Fälle von Haschisch-Vergiftung sind auch an Menschen nicht bekannt.

Der Schlaf scheint in allen Fällen erst nach den Exaltationszuständen einzutreten. Von der Anwendung der Hanfpräparate als Schlafmittel ist daher nicht viel zu erwarten. Das sog. Cannabinum tannicum des Handels scheint ganz unwirksam zu sein. Das Cannabinol paart sich im Organismus mit Glykuronsäure.

Auf den Inselgruppen Polynesiens bereiten die Eingeborenen aus der, **Kawa** genannten, Wurzel von *Macropiper methysticum* in eigentümlicher Weise durch Kauen ein Getränk, welches narkotisch berauschend wirkt und dort die gleiche Rolle spielt, wie die Coca in den Gegenden der südamerikanischen Cordilleren. Der wirksame Bestandteil kann nach Baldi¹⁾ Cavaïn genannt werden. Es ist eine gelblichgrüne oder bräunlichgrüne, harzartige, auch in Wasser etwas lösliche, selbst beim Erhitzen mit Alkalien und Säuren sehr beständige Masse. Lewin²⁾ bezeichnet mit dem Namen Kawahin einen kristallisierbaren unwirksamen Bestandteil der Kawa. Er untersuchte aber auch den harzartigen wirksamen Körper.

Das **Cavaïn** hat einen anfangs schwach bitteren, dann scharfen, pfefferartigen Geschmack, dem eine Empfindung des Taubseins und eine Verminderung der allgemeinen Empfindlichkeit im Munde folgt. Auch an den übrigen Schleimhäuten, besonders deutlich am Auge, bringt es nach vorübergehender leichter Reizung eine mehr oder weniger vollständige Unempfindlichkeit hervor (Lewin). Nach der Resorption verursacht es an allen Tierarten Bewegungsstörungen, hypnotische Zustände, selbst ausgesprochene Narkose, verminderte Hautsensibilität, schließlich vollständige allgemeine Lähmung ohne Krämpfe. Die tödliche Gabe bei Einführung in den Magen scheint bei Katzen nicht unter 1 g zu liegen.

Vom *Lactucarium*, dem eingetrockneten Milchsaft der *Lactuca virosa*, sagte schon Cullen (1772), daß die Erfolge dieses

1) Baldi, *La Terapia moderna*. 1891. Nr. 10. u. 11.

2) L. Lewin. Über *Piper methysticum* (Kawa). Berlin 1886. Ausführliche Literatur und Geschichte.

Mittels in der Heilkunst noch nicht sichergestellt sind. Man kann hinzufügen, daß sie überhaupt nicht vorhanden sind.

Die nachstehenden Präparate werden noch gegenwärtig in verschiedenen Ländern gebraucht.

*1. Extractum Cannabis indicae; aus der Herba Cannabis indicae hergestelltes, dickes, grünes Extract. Gaben 0,05—0,10, 2—3 mal täglich.

*2. Extractum Cannabis fluidum; 100 Extract werden aus 100 Hanf hergestellt.

*3. Tinctura Cannabis indicae. Hanfextract 1, Weingeist 19 Gaben 0,5—1,0.

*4. Lactucarium. Gaben 0,1—0,3.

39. Gruppe der Agaricinsäure.

Die Agaricinsäure, $C_{16}H_{30}O_5$, oder Agaricussäure ist in dem zuerst von de Haën (1768) als schweißverminderndes Mittel empfohlenen Lärchenschwamm, *Polyporus officinalis*, neben anderen Bestandteilen enthalten und findet sich anscheinend auch in einer anderen, in Japan vorkommenden und dort Toboshi genannten *Polyporus*art (Inoko).

Die Agaricinsäure, welche in unreinem Zustande auch unter dem Namen Agaricin angewendet wird, bildet im reinen Zustande eine kristallinische, weiße, pulverige, in kaltem Wasser nur sehr wenig, leicht in Alkalien lösliche Masse, die keinen bitteren Geschmack hat.

Die freie und an Basen gebundene Säure wirkt local reizend und entzündungserregend. Daher verursacht der Staub des Lärchenschwammes Niesen, Husten und Reizungserscheinungen seitens des Auges. Nach ihrer subcutanen Injection entsteht Eiterung, nach der innerlichen Application bei Katzen und Hunden treten Erbrechen und Durchfälle auf, ohne daß andere, von der Resorption abhängige Erscheinungen wahrgenommen werden, selbst wenn die Gabe 1,0 g erreicht.

Bei subcutaner oder sicherer bei intravenöser Injection ihres Natriumsalzes wirkt die Agaricinsäure an Säugetieren in Gaben von 0,1 g für 1 kg Tier schwach narkotisierend auf das Großhirn und erst stark erregend und dann lähmend auf verschiedene im verlängerten Mark und in seiner Umgebung gelegene Funktionsgebiete, namentlich auf die Respirations-, Gefäßnerven- und Vaguscentren (Hofmeister¹⁾). Die wesentlichsten, von diesen Wirkungen abhän-

1) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25**. 189. 1888.

gigen Erscheinungen sind Schläfrigkeit und Müdigkeit, anfänglich verlangsamte und vertiefte, dann krampfartige, dyspnoische Atemzüge, erst krampfhaftes Zucken, dann ausgesprochene Convulsionen und Steigerung des Blutdrucks mit nachträglichem Absinken desselben. Der Tod wird durch die nachfolgende Lähmung der genannten Gebiete herbeigeführt. An Fröschen stellt sich nach Gaben von 25–50 mg von vornherein allgemeine centrale Lähmung ein, und es erfolgt erst eine Abschwächung der Tätigkeit und zuletzt völliger Stillstand des Herzens.

Die Unterdrückung der Schweißsekretion durch die Agaricinsäure läßt sich auch experimentell nachweisen. Periphere Ischiadicusreizung ruft an den Pfoten von Kätzchen keine Schweißabsonderung mehr hervor, wenn den Tieren vorher agaricinsaures Natrium subcutan injiziert wurde. Dagegen bleibt das Pilocarpin noch wirksam, wenn diese Nervenreizung ihren Einfluß auf die Schweißbildung bereits verloren hat. Die Speichel- und die Tränensekretion werden durch die Agaricinsäure nicht unterdrückt. Die Wirkung auf die Schweißdrüsen tritt zuweilen erst einige Stunden nach der Einverleibung des Mittels ein. An Fröschen, besonders an *R. temporaria*, wird die Hautsekretion unterdrückt.

Die Agaricinsäure oder das Agaricin wird in Gaben von 0,005–0,010 g zur Unterdrückung von Schweiß namentlich bei Phthisikern benutzt. Doch werden auch größere Gaben der reinen Säure gut vertragen; selbst 0,05 bis 0,1 g verursachen nur leichte, rasch vorübergehende Nausea (Hofmeister und Kahler¹⁾). Daß auch die Camphersäure schweißvermindernd wirkt, ist oben (S. 282) erwähnt.

Aeidum agaricinum, Agaricinum, rohe Agaricinsäure. In Wasser schwer lösliches, weißes Pulver. Gaben 0,01–0,02–0,1!

II. Nutritive Reizung (Ätzung) und locale Erregung verursachende organische Verbindungen.

Während bei den Nerven- und Muskelgiften die Wirkungen erst nach der Resorption vom Blute aus, wie man zu sagen pflegt, zustande kommen, rufen zahlreiche Substanzen Verände-

1) Hofmeister u. Kahler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 201. 1888.

rungeu bloß an solchen Stellen des Körpers hervor, mit denen sie zunächst in direkte Berührung kommen, also an der äußeren Haut und den Schleimhäuten der Respirations-, Verdauungs- und Harnorgane sowie an der Conjunctiva. Wie bei den Giften der vorigen Klasse sind diese Wirkungen meist molecularer Natur.

Eine Resorption solcher Stoffe ist zwar nicht ausgeschlossen, sie werden aber infolge von Veränderungen, die sie vor oder nach der Aufnahme in das Blut erleiden, entweder unwirksam gemacht oder erfahren bei der Verbreitung im Organismus eine so große Verteilung und Verdünnung, daß in den einzelnen Organen gleichzeitig nur geringe Mengen enthalten sind, die daher ohne Wirkung bleiben. Jedoch kann in den Ausscheidungsorganen, namentlich in den Nieren und im Darm, wieder eine Concentration eintreten, und an ihnen eine ähnliche Veränderung wie an den ursprünglichen Applicationsstellen bedingt werden. Aus diesem Grunde erzeugt das im Organismus unveränderliche Cantharidin nicht nur an der Haut eine exsudative Entzündung, sondern verursacht auch entsprechende Veränderungen in den Nieren, wenn es nach der Resorption in größerer Menge durch die letzteren ausgeschieden wird.

Die Wirkungen dieser Klasse von pharmakologischen Agentien bestehen in einer nutritiven Reizung (Ätzung) der betroffenen Gewebe, wodurch neben allen Graden entzündlicher Ernährungsstörungen auch funktionelle Erregungen nervöser und muskulöser Gebilde bedingt werden. Viele aromatisch, bitter oder süß schmeckende und angenehm oder übel riechende Substanzen, die eigentlich Nervenmittel sind, verdanken ihre Bedeutung lediglich der localen Wirkung auf die Geruchs- und Geschmacksorgane und haben deshalb ebenfalls hier ihren Platz gefunden.

Bei Gemengen verschiedener Substanzen, die sich chemisch indifferent gegeneinander verhalten, kann dennoch eine gegenseitige moleculare Einwirkung eintreten, so daß das Verhalten des einen oder des anderen der Bestandteile sowohl bei der Resorption als auch den Geweben gegenüber durch die Gegenwart der übrigen Stoffe mehr oder weniger modificiert wird. In diesem Sinne gibt es entsprechend einer älteren Auffassung auch für die Wirkung sogenannte Corrigentia. Zu dieser Kategorie gehören vor allen Dingen die einhüllenden Mittel, welche im Munde, Magen und im Darmkanal in verschiedener Richtung eine große Rolle spielen und deshalb an die Spitze dieser Klasse von Arzneimitteln gestellt werden können.

Eine eigentliche pharmakologische Einteilung der letzteren ist hier nicht durchführbar, weil man es in der Regel nicht mit chemisch reinen Verbindungen, sondern mit Drogen und deren Rohprodukten zu tun hat, in denen häufig verschiedenartig wirkende Bestandteile enthalten sind. In manchen Fällen kennt man die letzteren noch gar nicht und ist daher auch nicht im Stande, sie einer bestimmten Gruppe zuzuweisen. Man muß sich daher vorläufig damit begnügen, den therapeutischen Zweck in den Vordergrund zu stellen und darnach die Einteilung vorzunehmen, obgleich die Terpentinöle und die Senföle sowie einzelne Kategorien von Abführmitteln auch pharmakologisch gut klassifizierbar sind.

I. Einhüllende Mittel.

Gummi, Zucker, Pflanzenschleim und andere pharmakologisch indifferente Substanzen dienen bei der Herstellung von Pillen, Kügelchen (Granules), Plätzchen (Pastillen), Pulvern, Kapseln, Oblaten und ähnlichen Arzneiformen zur mechanischen Einhüllung der wirksamen Stoffe. Aber abgesehen davon haben die in Wasser löslichen oder quellbaren colloidalen Pflanzenbestandteile, wie Gummi, Schleim, Stärkekleister, Dextrin, die man allenfalls zu einer Gruppe des Gummis vereinigen könnte, noch eine besondere Bedeutung als einhüllende Mittel. Sie vermögen vor allen Dingen den scharfen, namentlich sauren Geschmack vieler Substanzen zu mildern, gleichsam einzuhüllen, obgleich sie selber ganz geschmacklos sind. Bei gleichem Säuregehalt schmeckt eine Flüssigkeit, z. B. Limonade, weit weniger sauer, wenn sie solche colloidalen Körper enthält, als ohne diese, wovon man sich durch einen einfachen Versuch mit Gummilösung oder Stärkekleister und Weinsäure leicht überzeugen kann.

Eine große Rolle spielen in dieser Beziehung die mit dem Namen Pectinstoffe bezeichneten colloidalen Substanzen der Obstarten und Früchte. Der saure Geschmack der letzteren hängt nicht bloß von der Säuremenge und dem Zuckergehalt, sondern im wesentlichen von dem Verhältniß der ersteren zur Quantität des Gummis und der Pectinstoffe ab. In der Himbeere findet sich auf die Gewichtseinheit Säure weniger Zucker, als in der Johannisbeere; sie enthält aber 13 mal soviel von jenen colloidalen Bestandteilen als die letztere (Fresenius), die deshalb sauer schmeckt, während jene eine süße Frucht ist.

Ähnlichen Verhältnissen begegnet man beim Bier. Das letztere schmeckt unter sonst gleichen Bedingungen, d. h. bei gleichem Gehalt an Alkohol und Hopfenbestandteilen, weniger wäßrig und weniger bitter, wenn es größere Mengen colloidalen Extracts enthält.

Daß diese eigentümliche einhüllende Wirkung colloïdaler Stoffe sich auch bis in den Magen und Darm hinein erstreckt, ist inbetreff der Empfindungen unzweifelhaft. Sehr anschaulich gemacht wird das durch die Beobachtung von H. Quincke¹⁾, daß ein Knabe von 16 Jahren, mit vollständigem Ösophagusverschluß und künstlicher Magenfistel, warme in den Magen eingegossene Milch „weich und sanft“, gleiche Mengen warmen Wassers dagegen „schwer und hart“ empfand. Das spricht dafür, daß auch der reizende Einfluß scharfer und ätzender Agentien auf die Schleimhaut durch colloïdale Stoffe abgeschwächt wird. Ferner kann man mit Sicherheit annehmen, daß alle unverdaulichen colloïdalen Substanzen, namentlich Gummi und Pflanzenschleim, nicht nur längere Zeit im Verdauungskanal verweilen, sondern auch die Resorption anderer Stoffe zu verzögern im Stande sind.

Aus Lösungen, welche colloïdale Stoffe, Gummi, Gelatine, Eier- und Serumalbumin enthalten, diffundieren Salze, Zucker, Harnstoff nicht langsamer durch Membranen als aus ihren reinen Lösungen²⁾. Daraus folgt, daß die dialysierbaren Stoffe von den Colloïden nicht gebunden und festgehalten werden, sondern daß die letzteren die Resorption durch ihren Einfluß auf die resorbierende Schleimhaut verzögern, vielleicht auch in der Weise, daß sie die Resorptionswege, da sie selbst nicht durchtreten können, für andere Stoffe gleichsam verlegen.

Die in dem vorliegenden Grundriß im Jahre 1883 beschriebene Verzögerung der Resorption der colloïdalen Stoffe hat von verschiedener Seite eine volle Bestätigung gefunden. Nach Brandl³⁾ setzen Stärke, arabisches Gummi und Pflanzenschleim aus der Althäawurzel die Resorption von Traubenzucker, Pepton und Jodnatrium bis zum zwanzigfachen Betrag herab. Tappeiner⁴⁾ fand, daß die Verzögerung der Resorption nicht im Magen, sondern im Darm stattfindet.

1) Quincke, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25**. 381. 1889.

2) Vergl. Luzzatto, Archivio di Fisiologia. vol. II. p. 413. 1905. Literatur.

3) Brandl, Ztschr. f. Biologie **29**. 277. 1892.

4) Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 38 u. 39; Arch. internat. de Pharmacodyn. **10**. 67. 1902.

Wenn Nahrungsmittel zu lange im Magen und Darmkanal zurückgehalten werden, so können sie Gärungen und abnorme Zersetzungen erleiden und zu Gesundheitsstörungen Veranlassung geben. Die Schwerverdaulichkeit mancher Gemüse und Früchte, die Schädlichkeit der Kunstweine, der sogenannte „schwere“ Charakter der consistenten Biere sind zum großen Teil auf solche colloïdale Stoffe zurückzuführen.

Zur Herstellung von Kunstwein und zur Verbesserung von Traubenwein diene nicht selten der rohe, aus Stärke oder direkt aus Kartoffeln hergestellte Traubenzucker (Dextrose). Man hält solche Weine im allgemeinen mit Recht für gesundheitsschädlich und hat sich Mühe gegeben, in dem Kartoffelzucker giftige Substanzen nachzuweisen. Das ist allerdings nicht gelungen. Allein dieser Zucker enthält häufig bedeutende Mengen aus den Kartoffeln stammender, gummiartiger, zum Teil unverdaulicher und schwer resorbierbarer Stoffe, die in der oben angegebenen Weise bei fortgesetztem und namentlich übermäßigem Genuß solcher Kunstweine allmählich die Funktionen der Verdauungsorgane gründlich schädigen.

Man kann aber diesen Einfluß des Gummis, Pflanzenschleims und ähnlicher Colloïde auf die Resorption anderer Substanzen mit Vorteil bei der Herstellung solcher Arzneiformen benutzen, deren wirksame Bestandteile möglichst tief hinunter in den Darm überzugehen bestimmt sind. Zu ihnen gehören vorzugsweise die Gerbsäuren und das Opium, die daher bei Darmkatarrhen gern mit schleimigen Abkochungen gegeben werden.

Auch die Bevorzugung von Extracten gegenüber den in ihnen enthaltenen reinen, wirksamen Bestandteilen bei der Behandlung von Darmkrankheiten, z. B. die Wahl des Opiums statt des Morphins, des Belladonna- und Krähenaugenextracts statt des Atropins und Strychnins, kann darin ihre Erklärung finden, daß die colloïdalen Anteile solcher Extracte den Übergang der Arzneistoffe in den Darm begünstigen.

1. Folgende Präparate und Drogen werden ihrer **colloïdalen Bestandteile** wegen in dem erwähnten Sinne hauptsächlich zur Aufnahme von Arzneistoffen verwendet, welche auf den Darm wirken sollen.

1. **Mucilago Salep**, Salepschleim. Wie Stärkekleister aus 1 Saleppulver auf 100 Wasser bereitet.
2. **Amylum Tritici**, Weizenstärke. In Form von Stärkeschleim oder Stärkekleister, 1:15, wie Salepschleim angewendet.
3. **Mucilago Gummi arabici**, Gummischleim. Gummi 1, Wasser 2.

4. **Emulsiones**, Emulsionen. Sie sind dazu bestimmt, mit Hilfe colloïdaler Stoffe in Wasser unlösliche, fett- oder harzartige Stoffe in feiner Verteilung suspendiert zu erhalten. Emulsionierbare Substanz (z. B. Öl, Campher) 2, Gummi arab. 1, Wasser 17. Samenemulsionen, aus 1 Teil Samen (Mohn- und Hanfsamen, süße Mandeln) auf 10 Teile Colatur. Die Emulsionierung wird durch die colloïdalen Bestandteile der Samen vermittelt.

5. *Tubera Salep*; die Wurzelknollen verschiedener Orchis-Arten und anderer Orchidaceen. Sie enthalten neben Stärke viel Pflanzenschleim.

6. *Gummi arabicum*, arabisches Gummi; von verschiedenen Acacia-Arten. Besteht im wesentlichen aus einer Calciumverbindung der colloïdalen Arabinsäure.

7. *Tragacantha*, Traganth; der eingetrocknete Schleim zahlreicher *Astragalus*-Arten. Besteht im wesentlichen aus dem in Wasser quellbaren, aber nicht löslichen, neutralen gummiartigen Bassorin. Wie Salep und arabisches Gummi angewendet.

8. Carrageen, irländisches Moos; von den Meeresalgen *Chondrus crispus* und *Gigartina mammillosa*. Enthält einen eigenartigen Schleim.

*9. Agar-Agar; ostasiatische Algen aus der Familie der Florideen. Gibt mit Wasser gekocht eine Gallerte.

10. *Lichen islandicus*, isländische Flechte (isländisches Moos); der ganze Thallus von *Cetraria islandica*. Enthält die bitter-schmeckende Cetrarsäure, $C_{26}H_{18}O_9$, und die Protocetrarsäure sowie ein amyloähnliches Kohlenhydrat, das Lichenin.

Diese Flechte und das Carrageen wurden früher für spezifische Nährmittel in Krankheiten gehalten und in Form von Gallerten, *Gelatina Carrageen* (1:10 Gelatine) und *Gelatina Lichenis islandici* (1:10 Gelatine), angewendet. Doch haben sie, wie die Gummiarten, nur die Bedeutung einhüllender Mittel. Auch als Eisenmittel ist die isländische Flechte ohne Bedeutung, da sie nur 0,020% Eisen enthält¹⁾ und nicht 0,094%, wie Knop und Schnedermann angegeben haben. Warum diese Gallerten in der Pharmakopoe beibehalten sind, ist unverständlich.

11. *Amygdalae dulces*, süße Mandeln. Sie dienen zur Herstellung der Mandelemulsionen: Mandelmilch.

2. Als Einhüllungsmittel bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen dient häufig das **Süßholz** und der **Süßholzsaft**. Sie enthalten ein, auch in anderen Pflanzen ziemlich verbreitetes, eigenartiges, süßschmeckendes, amorphes, quellbares Glykosid, die Glycyrrhizinsäure, welche in größeren Mengen abführend wirkt.

1. *Radix Liquiritiae*, Süßholz; von der russischen Form der *Glycyrrhiza glabra*.

2. *Succus Liquiritiae depuratus*, gereinigter Süßholzsaft. Durch

¹⁾ Vergl. Baldoni, Ein Beitrag zur biologischen Kenntniß des Eisens. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 61. 1904.

Extraction des rohen Süßholzsaftes (Lakriz) mit Wasser und Eindampfen der klaren Lösung bereitet.

3. *Succus Liquiritiae*, roher Süßholzsaft, Lakriz. Wäßriges, durch Auskochen des Süßholzes bereitetes festes Extract.

4. *Sirupus Liquiritiae*. Enthält auf 100 Teile das wäßrig-ammoniakalische Extract von 20 Teilen Süßholz.

5. *Pulvis gummosus*. Süßholz 3, arab. Gummi 5, Zucker 2. Als Einhüllungsmittel für pulverförmige Arzneistoffe.

3. Die folgenden Drogen enthalten **Pflanzenschleim** und dienen in Form von Abkochungen, Teeaufgüssen und in Substanz zur Herstellung von Expectorantien, Brusttee und erweichenden Umschlägen.

1. *Radix Althaeae*, Eibischwurzel; von *Althaea officinalis*.

2. *Sirupus Althaeae*. Eibischwurzel 2, Weingeist 1, Zucker 63 auf 100 Sirup.

3. *Folia Malvae* und 4. *Flores Malvae*; von *Malva neglecta* und *M. silvestris*. 5. *Flores Verbasci*, Wollblumen; die Blumenkronen von *Verbascum phlomoides* und thapsiforme. 6. *Folia Farfarae*, Huflattichblätter; von *Tussilago Farfara*.

II. Specifische Geruchs- und Geschmacksmittel.

Zu den Mitteln, durch welche man in methodischer Weise Geruchs- und Geschmacksempfindungen hervorruft, gehören hauptsächlich die Zuckerarten und ätherischen Öle. Bei der Anwendung kommt es entweder bloß auf die angenehmen Empfindungen — Wohlgeschmack und Wohlgeruch — an, oder man sucht durch die specifische Erregung dieser Sinne auf reflectorischem Wege entferntere Gebiete, namentlich das Centralnervensystem, zu beeinflussen.

1. **Genußmittel und Geschmackscorrigentien.** Wohl-schmeckende und angenehm riechende Pflanzenbestandteile und in neuester Zeit auch Produkte der chemischen Industrie gebraucht man einerseits zur Verbesserung des Geschmacks und Geruchs schlechtschmeckender und übelriechender Arzneien (Geschmackscorrigentien) und andererseits zur Herstellung von erfrischenden Getränken und anderen Genußmitteln. Es kommt dabei wenig oder gar nicht auf eine besondere Wirkung der einzelnen Bestandteile, sondern lediglich auf den Genuß an, den sie Gesunden und Kranken bereiten. Die Limonaden, welche aus Zucker und Säuren oder sauren

Fruchtsäften hergestellt werden, sind passende Mittel, um dem Organismus kühles Wasser in größeren Mengen in angenehmer Form zuzuführen. Sie hätten keine andere Bedeutung, als jede indifferente, wäßrige Flüssigkeit, wenn man sie statt durch den Mund in Form eines Klysters applicieren wollte.

Auch bei der Anwendung des Zuckers in diesem Sinne kommt nicht seine Bedeutung als Nahrungsmittel, sondern nur der süße Geschmack in Betracht. Daher können auch andere süß schmeckende Dinge hierher gerechnet werden. Zu diesen Süßstoffen oder Süßmitteln gehört das, **Saccharin** genannte, o-Sulfobenzoësäureimid, das im freien Zustande und in Form seiner in Wasser sehr leicht löslichen Alkalisalze einen außerordentlich süßen, aber von dem des Rohrzuckers etwas verschiedenen, weniger angenehmen Geschmack hat. Das Saccharin ist im gewöhnlichen Sinne nicht giftig, hat aber antiseptische Eigenschaften und soll den Eintritt der ammoniakalischen Gärung des Harns verzögern, mit dem es unverändert ausgeschieden wird (Aducco und U. Mosso, 1886). Man gebraucht es, sowie das **Dulcin**, welches p-Phenetolcarbamid ist, als Ersatz des Zuckers zur Versüßung der für Diabetiker bestimmten Speisen und als Geschmacks corrigens.¹⁾ Ob diese Stoffe auch bei lange andauerndem Gebrauch ganz unschädlich sind, läßt sich trotz der darüber ausgeführten Versuche an Tieren vorläufig noch nicht entscheiden. Doch ist es mindestens nicht unbedenklich, derartige im Organismus unveränderliche Substanzen längere Zeit hindurch öfters zu gebrauchen, weil sie bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese allmählich krank machen könnten.

Nicht nur süße und saure, sondern auch aromatisch und bitter schmeckende Substanzen können in der verschiedensten Combination zur Herstellung von Genußmitteln für Kranke benutzt werden. Es ist keine undankbare Aufgabe des Arztes, dieser Seite der Krankenbehandlung eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ein zweckmäßig gewähltes Genußmittel ist zuweilen größere Dienste zu leisten im Stande, als manches vielgepriesene Recept.

Die Bedeutung appetitlicher Nahrungsmittel für die Magenverdauung haben insbesondere Versuche von Pawlow

1) Die Literatur, auch in klinischer Beziehung, vergl. bei Naunyn, Der Diabetes melitus. 2. Aufl. Wien 1906. S. 403 u. 404.

dargetan. Er verfuhr dabei nach einem schon von Heidenhain angewandten Verfahren, indem er an Hunden eine Magenfistel anlegte und den Oesophagus derartig durchschnitt und verheilte, daß die Gegenstände, welche das Tier verschlang, nach dem Passieren des oberen Abschnittes des Oesophagus nicht in den Magen gelangen konnten, sondern durch eine Öffnung wieder nach außen entleert wurden. In Versuchen an solchen Tieren wurde durch das bloße Verschlingen, also auf reflectorischem Wege, eine Magensekretion nur durch solche Nahrungsmittel hervorgerufen, welche den Appetit des Hundes reizten. Das wird sicherlich auch bei Menschen für Genußmittel allerart Geltung haben.

Zu dieser Kategorie von therapeutischen Agentien gehören außer den folgenden Präparaten auch die weiter unten aufgeführten Gewürze, verschiedene ätherische Öle, namentlich die der Citrusarten, eine Anzahl organischer Säuren, das Fleischextract, der Wein und die coffeinhaltigen Genußmittel, bei deren Gebrauch es nicht immer auf die specifischen Wirkungen der betreffenden Bestandteile ankommt.

Es gibt auch Substanzen, welche durch eine locale Wirkung im Munde bestimmte Geschmacksempfindungen unterdrücken oder abstumpfen, andere dagegen unbeeinflusst lassen. So hört nach dem Kauen der Blätter einer afrikanischen Schlingpflanze, der *Gymnema silvestris*, die Geschmacksempfindung für süße und bittere Stoffe auf, während sie für salzige und saure fortbesteht. Die Wirkung hängt von einer Säure, der *Gymnema-säure*, ab (Edgeworth, Berthold, 1887). Sie wird in alkoholischer Lösung als Mundwasser bei abnormen Geschmacksempfindungen und vor dem Einnehmen bitterer Arzneien angewendet.

1. **Saccharum**, Zucker, Rohrzucker. 2. **Elaeosacchara**, Ölzucker. 1 Teil eines ätherischen Öls (Citronen-, Pfefferminzöl) auf 50 Teile gepulverten Zucker. 3. **Saccharum Lactis**, Milchzucker; in 7 Teilen Wasser löslich. 4. **Sirupus simplex**, weißer Sirup. Enthält 60 % Zucker. 5. **Sirupus Rubi Idaei**, Himbeersirup. 6. **Sirupus Cerasorum**, Kirschen-sirup. 7. **Sirupus Amygdalarum**, Mandelsirup. Auf 100 Teile Sirup werden 15 Teile süße und 3 Teile bittere Mandeln verwendet.

8. **Folia Menthae piperitae**, Pfefferminze; von *Mentha piperita*. Wird auch als Teespecies zu 4–12 g auf 2 Tassen Tee gebraucht. 9. **Oleum Menthae piperitae**. Das ätherische, eigenartig riechende Öl der Pfefferminze besteht aus einem Terpen und dem *Menthacampher*

oder I-Menthol. 10. **Spiritus Menthae piperitae**. Pfefferminzöl 1, Weingeist 9. 11. **Rotulae Menthae piperitae**. Pfefferminzplätzchen. 1,0 g Pfefferminzöl auf 200,0 g Zuckerplätzchen. 12. **Aqua Menthae piperitae**. 1 Teil Pfefferminzblätter auf 10 Teile wäßrigen Destillats. Schwach trübe Flüssigkeit. 13. **Sirupus Menthae**. Pfefferminzblätter 10, Weingeist 5, Zucker 65 auf 100 Sirup.

14. **Mel depuratum**, gereinigter Honig. 15. **Mel rosatum**, Rosenhonig; aus gereinigtem Honig und Rosenblättern. 16. **Flores rosae**, die Blumenblätter der *Rosa centifolia*. 17. **Oleum Rosae**, das ätherische Öl der Rosen. 18. **Aqua Rosae**. 4 Tropfen Rosenöl auf 1 Liter Wasser. 19. **Fructus Vanilla**; von *Vanilla planifolia*. Der riechende Bestandteil ist das, auch künstlich dargestellte Vanillin.

2. **Teespecies**. Sie sind eine besondere Art geschmacksverbessernder Mittel. Es kommt öfters vor, daß dem Organismus größere Quantitäten warmen Wassers zugeführt werden müssen, z. B. um die Bedingungen der Schweißbildung oder in krampfartigen Zuständen eine allgemeine Erschlaffung herbeizuführen. Da aber das reine warme Wasser leicht Übelkeit und sogar Erbrechen erregt, so setzt man demselben aromatisch schmeckende und wohlriechende Blüten, Früchte und Kräuter, die sogenannten Teespecies, zu, wodurch ein solcher Aufguß sogar zu einem angenehmen Genußmittel werden kann. Besondere Wirkungen der geringen Mengen ätherischer Öle, die in solchen Drogen enthalten sind, kommen dabei kaum in Betracht. Außer den nachstehenden lassen sich noch zahlreiche andere Pflanzenprodukte zur Herstellung solcher Teeaufgüsse verwenden.

1. **Flores Sambuci**, Hollunder- oder Fliederblüten; von *Sambucus nigra*; 5–15 g auf 2 Tassen Teeaufguß. 2. **Flores Tiliae**, Lindenblüten; von *Tilia ulmifolia* und *T. platyphyllos*; 5–15 g auf 2 Tassen. 3. **Folia Salviae**, Salbeiblätter; von *Salvia officinalis*; 4–12 g auf 2 Tassen. Sie werden vorzugsweise als Zusatz zu adstringierenden Gurgelwässern gebraucht. Dabei kommt auch ihr Gerbsäuregehalt in Betracht. Das ätherische Öl enthält ein Terpen, gewöhnlichen Campher und das mit diesem isomere Salviol. 4. **Flores Chamomillae**, Kamillen; von *Matricaria Chamomilla*; 4–8 g auf 2–3 Tassen Teeaufguß. Das blau gefärbte, verschiedene Bestandteile enthaltende ätherische Kamillenöl kommt auch wegen der Wirkung auf den Magen in Betracht. 5. **Species pectorales**, Brusttee. Eibischwurzel 8, Süßholz 3, Veilchenwurzel 1, Huflattichblätter 4, Wollblumen 2, Anis 2; 5–10 g auf 2–3 Tassen Teeaufguß.

3. **Riechmittel**. Zahlreiche flüchtige Substanzen werden als Riechmittel verwendet, nicht bloß um als Wohlgerüche dem Genusse zu dienen, sondern auch um von der Nasenschleimhaut

aus reflectorische Einwirkungen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark, auszuüben. Einem solchen Vorgang verdankt bekanntlich das Niesen seine Entstehung.

Bei der durch scharfe und reizende Gase, Gasgemische und Dämpfe erzeugten Reizung der Nasenschleimhaut, wie sie auch zu Beginn der Chloroformatmung zustande kommt (vgl. oben S. 29), erfolgt, besonders leicht bei plötzlicher Einwirkung, eine Verlangsamung und selbst ein Stillstand der Athembewegungen und der Herzcontractionen.¹⁾

Auch die specifisch riechenden Substanzen — ätherische Öle, Schwefelkohlenstoff — erzeugen in Versuchen an Kaninchen bei durchschnittenem Trigeminus durch Vermittlung des Olfactorius Verlangsamung der Athmung oder Stillstand in Expiration (Gourewitsch und Luchsinger²⁾). Dieser durch Reizung der Nasenschleimhaut hervorgerufene Reflex bewirkt den Atemstillstand durch einen Expirationskrampf³⁾, als Folge starker Erregung der betreffenden Funktionsgebiete des verlängerten Marks. Auf solchen, aber schwächeren reflectorischen Erregungen des verlängerten Marks beruht der Nutzen der Riechmittel bei Ohnmachten, in asphyktischen und anderen Zuständen.

Man wählt für diesen Zweck nicht die rein specifisch riechenden Substanzen, sondern solche flüchtige Verbindungen, welche zugleich oder ausschließlich eine stärkere sensible Reizung hervorbringen. Flüchtige Fettsäuren, besonders die Ameisen- und Essigsäure, Ammoniak, Senföl in großer Verdünnung, verschiedene Ätherarten eignen sich dazu am besten. Als Volksmittel dienen die beim Verbrennen von Federn und beim Glimmen einer Kerze auftretenden Produkte, unter denen sich im letzteren Falle das scharf und unangenehm riechende Acrolein findet.

1) Dogiel, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. 231. 415; Holmgreen, Jahresber., herausg. von Virchow u. Hirsch, 1867. I. 450; Dieulafoy u. Krishaber, Gaz. des Hôp. 1869. 214; François-Franck, in Marey, Physiol. expér. II. 229. 1876.

2) Gourewitsch, Über d. Beziehung des Nv. olfactorius zu den Athembewegungen. Diss. Bern 1883.

3) Kratschmer, Über Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf. Sitzungsber. d. Acad. d. Wissensch. in Wien. II. Abt. Juni 1870.

4. **Übelriechende Substanzen als Nervenmittel.** Manche specifisch unangenehm riechenden Pflanzenbestandteile finden bei allgemein gesteigerter sensibler und motorischer Empfindlichkeit des Nervensystems, insbesondere in hysterischen Zuständen, eine ausgedehntere Anwendung. Es sind dies namentlich der Asant und die Baldrianwurzel. Da sich in ihnen eigenartig wirkende Bestandteile nicht nachweisen lassen, so ist man zu der Annahme gezwungen, daß die wohl nicht zu bezweifelnden beruhigenden Folgen mit dem für nervenfeste Menschen üblen Geruch im Zusammenhang stehen und lediglich auf reflectorischem Wege zustande kommen. Der eigentümliche Einfluß des Baldriangeruchs auf das psychische Verhalten der Katzen spricht für die Möglichkeit einer solchen specifischen reflectorischen Einwirkung.

Das flüssige Borneol des Baldrianöls, welches durch Oxydation in gewöhnlichen Campher übergeht, scheint in großen Gaben wie der letztere zu wirken.

1. **Asa foetida**, Asant; das Gummiharz von *Ferula* (*Peucedanum*-) Arten des westlichen Hochasiens, besonders von *Ferula Asa foetida* und *F. Narthex*. Der eigenartig widerlich riechende Bestandteil ist ein Gemenge von zwei schwefelhaltigen ätherischen Ölen. Die Asantbestandteile verhielten sich bei Selbstversuchen völlig unwirksam (Buchheim und Semmer, 1859).

Die *Aqua foetida antihysterica*, Prager- oder Stinktropfen, enthält Asant, Baldrian, Castoreum u. a.

2. **Radix Valerianae**, Baldrianwurzel; von *Valeriana officinalis*. Das ätherische Öl enthält neben Baldriansäure, welche allein den eigentümlichen Geruch zu bedingen scheint, verschiedene Verbindungen der Campherreihe, und zwar l-Borneol und Äther und Ester desselben.

3. **Tinctura Valerianae**. Baldrianwurzel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen. 4. **Tinctura Valerianae aetherea**. Baldrianwurzel 1, Ätherweingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen.

III. Aromatisch und bitter schmeckende Magenmittel.

Man schreibt seit den ältesten Zeiten vielen aromatisch und bitter schmeckenden Substanzen des Pflanzenreichs einen wohlthätigen Einfluß auf die Magen- und wohl auch auf die Darmfunktionen zu. Da die Bezeichnung aromatisch und bitter, die sich bloß auf den Geschmack bezieht, zugleich auch zur

Charakterisierung der therapeutischen Bedeutung dieser Stoffe dient, so deutet schon dieser Sprachgebrauch darauf hin, daß man von ihrer Wirkung auf den Magen noch wenig weiß. In der Tat läßt sich mit einiger Sicherheit nur angeben, daß durch solche Mittel leichtere katarrhalische Erkrankungen der Magenschleimhaut und gewisse funktionelle Störungen, wie Dyspepsien, denen keine tieferen Gewebsveränderungen zugrunde liegen, gelegentlich beseitigt, und lästige Empfindungen in den Verdauungsorganen häufig zum Schwinden gebracht werden. Deshalb sind derartige Mittel den meisten Kranken dieser Kategorie angenehm, und sie setzen in der Regel ein großes Vertrauen auf sie.

Gewisse Substanzen, wie die, welche als Gewürze im Gebrauch sind, veranlassen eine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut. Es erscheint von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß dadurch die während der Verdauung eintretende Hyperämie verstärkt, und die Bildung der Verdauungssäfte begünstigt wird. Doch haben die über die Sekretion des Magensaftes und speciell der Salzsäure ausgeführten Versuche bisher keine constanten und klar zu übersehenden Resultate geliefert. Sicherer sind die Ergebnisse hinsichtlich der Pankreassekretion, die nach den Versuchen von Gottlieb¹⁾ durch alle örtlich reizenden Stoffe, wie namentlich Senf und Pfeffer, aber auch durch Säuren und Alkalien hauptsächlich von der Duodenalschleimhaut aus an Kaninchen eine erhebliche Steigerung erfährt. Verdauungsversuche an Hunden, denen durch eine Magenfistel in dünne Säckchen eingenähte Eiweißstücke teils für sich, teils mit den betreffenden Arzneimitteln in den Magen gebracht wurden, ergaben, daß Salicin, Wermutharz, Chinin, Pfeffer, Senf, Kochsalz und andere Stoffe die Eiweißverdauung nicht befördern, sondern constant ein wenig vermindern (Buchheim und Engel²⁾; Buchheim und Schrenck³⁾). Dabei kann es sich um eine antifermentative Wirkung gehandelt haben, durch welche die Lösung des Eiweißes in ähnlicher Weise beeinträchtigt wurde, wie es bei einzelnen dieser

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. **33**. 261. 1894.

2) Buchheim, Beiträge zur Arzneimittellehre. Leipzig 1849. S. 83.

3) Schrenck, De vi et effectu quorundam medicaminum in digestionem. Diss. Dorpat 1849.

Substanzen inbezug auf die Alkoholgärung festgestellt ist (Buchheim und Engel).

In Versuchen mit künstlicher Verdauung beobachtete L. Wolberg¹⁾ eine geringfügige Beschleunigung der Lösung des Fibrins unter dem Einfluß kleiner Mengen Chininsulfat, Fujitani²⁾ dagegen erhielt eine mäßige Hemmung der Verdauung von geronnenem Hühnereiweiß durch salzsaures, eine starke durch schwefelsaures Chinin.

Brandl³⁾ fand in Versuchen an einem Hunde, welchem er durch eine permanente Fistel wäßrige Lösungen von Pepton und Zucker in den Magen einführte, nachdem er den Pylorus mit einem Kautschukballon verschlossen hatte, daß ein bedeutend größerer Teil dieser Substanzen resorbiert wurde, wenn die Lösungen außerdem Stoffe enthielten, welche, wie Senföl, Pfeffer, Alkohol, Kochsalz, eine stärkere, mit Hyperämie verbundene Reizung der Schleimhaut hervorrufen.

Während der Verdauung besorgen nach Hofmeister⁴⁾ die Leukocyten den Transport mindestens eines beträchtlichen Theils der Eiweißstoffe und Peptone aus der Darmwand in den Kreislauf. Die verschiedensten Reizmittel, namentlich alkoholische Tincturen (Hirt⁵⁾), ätherische Öle (Binz⁶⁾) und Bitterstoffe (Pohl⁷⁾) verursachen an Menschen und Tieren vom Verdauungskanal aus eine Vermehrung der im Blute kreisenden Leukocyten. Diese werden anscheinend mobiler gemacht, und es kann dadurch vielleicht ein solcher Transport der stickstoffhaltigen Nährstoffe begünstigt werden.

Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß derartige Substanzen auch im Magen antiseptisch wirken und in krankhaften Zuständen zuweilen abnorme Zersetzungen und Gärungen des Mageninhalts verhindern, ohne die Eiweißverdauung zu stören.

Die Prüfung des Einflusses verschiedener Stoffe auf den Magen nach dem Verfahren von Pawlow oder von Heiden-

1) Wolberg, Pflügers Arch. **22**. 291. 1880.

2) Fujitani, Arch. intern. de Pharmacodynam. vol. XIV. 1. 1905.

3) Brandl, Zeitschrift für Biolog. **29**. 277. 1893.

4) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **22**. 306. 1887.

5) Hirt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1856. 196.

6) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **5**. 122. 1875.

7) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **25**. 51. 1888.

hain-Pawlow erstreckt sich hauptsächlich auf die Menge des durch reflectorische Vorgänge abgesonderten Magensaftes. Das letztgenannte Verfahren, bei welchem der Reflex durch die sogenannte Scheinfütterung bloß von den Mund- und Rachenorganen ausgeht, ist bereits oben (S. 338) erwähnt.

Das Verfahren von Pawlow besteht darin, daß der Magen durch eine Operation und durch Verheilen der Wunden in zwei Teile geteilt wird: den Hauptmagen, in welchen durch den Oesophagus die Speisen und die zu prüfenden Stoffe gelangen, und einen blindsackartigen, völlig normal innervierten, nach außen mit einer Fistelöffnung mündenden Nebemagen, der zur Beobachtung der Absonderung des Magensaftes dient. Hier geht also der Reflex sowohl von den Mund- und Rachenorganen, als auch von dem Hauptmagen aus, wenn die Einverleibung in den letzteren erfolgt.

An derartig vorbereiteten Hunden haben verschiedene Forscher Versuche über den Einfluß von Bitterstoffen auf die Sekretion des Magensaftes angestellt. In den Versuchen von Borissow¹⁾ fiel nach Scheinfütterung mit Fleisch die Absonderung des Magensaftes reichlicher aus, wenn unmittelbar vor der Fütterung Chinin oder Enzian ebenfalls bei Scheinfütterung verabreicht waren. Die Bittermittel allein, ohne nachfolgende Fleischfütterung, vermochten keine Sekretion von Magensaft einzuleiten. Bonanni²⁾ untersuchte an Hunden mit den beiden Magenabteilungen nach Pawlow den Einfluß wässriger Auszüge von Enzian, Quassia und Colombo unter verschiedenen Bedingungen auf die Magensaftsekretion. Diese Bittermittel brachten keine Vermehrung der letzteren in der kleinen Magenabteilung hervor, wenn sie allein oder zusammen mit Fleisch in eine der beiden Abteilungen des Magens eingeführt wurden, auch nicht bei bloßer Ausspülung des Mundes und Rachens der Tiere mit den bitteren Flüssigkeiten. Wenn dagegen nach einer solchen Ausspülung Fleisch verabreicht wurde, so trat im Vergleich mit der bloßen Fleischfütterung meist eine Vermehrung der Sekretion des Magensaftes ein, um 17—35%, im Durchschnitt um 26%.

Die Bitterstoffe sind demnach appetiterregende Mittel, wenn sie unmittelbar vor der Mahlzeit genommen werden, und der vermehrte Appetit ist dann mit einer gesteigerten Sekretion des Magensaftes verbunden.

1) Borissow, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 363. 1904.

2) Bonanni, Archivio di Farmacologia speriment. vol. IV. p. 453. 1905.

Wenn man die vorstehend erwähnten Wirkungen berücksichtigt und wenigstens die Wahrscheinlichkeit zuläßt, daß eine gelinde Reizung der Magenschleimhaut vielleicht nicht den normalen, auf seiner Höhe befindlichen Verdauungsvorgang zu beschleunigen im Stande ist, ihn aber zu verstärken oder anzuregen und wieder in Gang zu bringen vermag, sobald er infolge von leichteren Erkrankungen und durch Überreizung der Magenschleimhaut nach einem Übermaß im Essen und Trinken darniederliegt, so hat man in dieser Art der Wirkung der aromatischen und gewürzhafte Substanzen eine Erklärung für die heilsamen Folgen, die man zuweilen nach ihrem Gebrauch bei der Behandlung der erwähnten Zustände des Magens beobachtet. Daß auch die Bewegungen des letzteren bei einer allgemeinen mäßigen Reizung seiner Schleimhaut eine Verstärkung erfahren, und daß dadurch ebenfalls ein günstiger Einfluß auf die Verdauung ausgeübt wird, erscheint ebenfalls mindestens wahrscheinlich. Die Drogen, welche reichliche Mengen ätherischer Öle enthalten, werden zur Anregung der Darmbewegungen benutzt, um bei Koliken die angesammelten Gase zu entfernen.

Es ist sehr schwer nach rationellen Grundsätzen eine Übersicht der zahlreichen Drogen und ihrer Präparate zu geben, die sich in der Pharmakopoe noch jetzt finden und zu der Kategorie der Magenmittel gerechnet werden können. Vieles davon ist ganz veraltet, anderes völlig überflüssig, weil der gleiche Zweck sich zwar durch eine große Anzahl dieser Mittel erreichen läßt, dazu aber schon wenige derselben ausreichen. Man hat sich bei der Herstellung der Pharmakopoe offenbar nur deshalb gescheut, diese langen Reihen von Kräutern, Blüten, Früchten und Wurzeln, die meist nur der Apotheker zu sehen bekommt, noch mehr zu lichten, weil man einerseits den Gedanken an die Möglichkeit einer noch zu entdeckenden specifischen Wirkung nicht aufgegeben hat und andererseits die alten Tincturen für besonders zweckmäßig hält, in denen die Zahl solcher Bestandteile eine recht große ist.

1. Aromatische Gewürze und gewürzhafte Magenmittel.

Es sind im wesentlichen ätherische Öle, denen die verschiedenen nachstehenden Drogen und die aus ihnen bereiteten Präparate ihre Bedeutung als Geschmacksmittel und Gewürze verdanken. Sie werden hauptsächlich als Zusatz zu anderen Arzneien verwendet.

Die den **Citrusarten** entstammenden Drogen enthalten neben den der Klasse der Terpene angehörenden ätherischen Ölen

auch aromatische und bittere Stoffe, wie das Limonin, Aurantiin und Aurantiamarin.

1. *Cortex Citri fructus*, Citronenschalen; von *Citrus Limonum*. 2. *Oleum citri*. Aus den frischen Citronenschalen ohne Destillation gewonnenes ätherisches Öl. 3. *Cortex Aurantii fructus*, Pomeranzenschalen; von den ausgewachsenen Früchten von *Citrus vulgaris*.

4. *Tinctura Aurantii*. Pomeranzenschalen 1, Weingeist 5. Gaben 20–60 Tropfen.

5. *Sirupus Aurantii*. Pomeranzenschalen 5, Zucker 60 auf 100 Sirup.

6. *Fructus Aurantii immaturi*, unreife Pomeranzen. Enthalten in reichlicher Menge einen Bitterstoff und können daher auch den bitteren Mitteln angereicht werden.

Der **Kümmel**, **Fenchel** und **Anis** sind Früchte (Samen) von Umbelliferen und enthalten ebenfalls meist zu den Terpenen gehörende ätherische Öle. Sie wurden früher mit Vorliebe als sog. Carminativa zur Abtreibung von Darmgasen gebraucht.

7. *Fructus Carvi*, Kümmel; von *Carum Carvi*. 8. *Oleum Carvi*, Carvon; der sauerstoffhaltige Anteil des ätherischen Kümmelöls.

9. *Fructus Foeniculi*, Fenchel; von *Foeniculum vulgare*. 10. *Oleum Foeniculi*, ätherisches Fenchelöl. 11. *Aqua Foeniculi*; etwas trübes, wäßriges Destillat (30) des Fenchels (1).

12. *Fructus Anisi*, Anis; von *Pimpinella Anisum*. 13. *Oleum Anisi*, Anethol, Aniscampher (vergl. oben S. 88); aus dem ätherischen Anisöl. Weiße, kristallinische Masse.

Der **Zimmt** enthält ein ätherisches Öl, welches im wesentlichen aus dem eigenartig riechenden und brennend schmeckenden Zimmtaldehyd, $C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CHO$, besteht. Die Präparate haben hauptsächlich die Bedeutung von Geschmacksmitteln.

14. *Cortex Cinnamomi*, chinesischer Zimmt; von *Cinnamomum Cassia*. 15. *Oleum Cinnamomi*, ätherisches Zimmtöl. 16. *Aqua Cinnamomi*. Zimmt 1, Weingeist 1 auf 10 wäßriges Destillat. 17. *Sirupus Cinnamomi*; aus Zimmt, Zimmtwasser und Zucker hergestellt. 18. *Tinctura Cinnamomi*. Zimmt 1, Weingeist 5.

Das in den **Gewürznelken** vorkommende Nelkenöl besteht aus Eugenol und einem Terpen und wirkt heftig reizend an allen Applicationsstellen.

19. *Caryophylli*, Gewürznelken; die noch geschlossenen Blüten von *Eugenia aromatica* (*Caryophyllus aromaticus*). 20. *Oleum Caryophyllorum*, Eugenol, Allylgvajacol; aus dem ätherischen Nelkenöl. Ursprünglich farblose, an der Luft bald braun werdende Flüssigkeit.

Eugenol enthält auch das ätherische Öl aus dem Nelkenpfeffer oder Piment, den unreifen Beeren von *Pimenta officinalis*, einer Myrtacee.

Die **Muskatnüsse** sind ziemlich stark giftig. Sie enthalten 8—15 % ätherische Öle, deren höher siedende Anteile, namentlich das von Wallace untersuchte Myristicin, nach Art des Carbols auf das Centralnervensystem wirken.¹⁾ Doch scheint die Giftigkeit der Muskatnuß größer zu sein, als der Wirksamkeit dieser Bestandteile der ätherischen Öle entspricht. Das Myristicin von Wallace tötete Katzen erst in Gaben von 0,4 g pro kg Körpergewicht¹⁾, während man schon nach 1—3 Nüssen an Menschen schwere Vergiftungserscheinungen hat eintreten sehen, bestehend in Erregungs- und Betäubungszuständen des Centralnervensystems.²⁾ Der eigentliche wirksame Bestandteil scheint sich unter Bildung von ätherischem Öl leicht zu zersetzen.

21. Semen Myristicae, Nuces Moschatae, Muskatnüsse; von Myristica fragrans. 22. Oleum Macidis, Macisöl, ätherisches Muskatnußöl; aus dem Samenmantel der Muskatnuß.

Die **Kalmuspräparate** wurden früher bei Verdauungsschwäche sehr gerühmt, fanden aber auch in Form von Bädern als gelinde Hautreizmittel vielfache Verwendung.

23. Rhizoma Calami, Kalmuswurzel; von Acorus Calamus. Neben dem ätherischen Öl findet sich in ihr das bitter und aromatisch schmeckende, harzartige Glykosid Acorin. 24. Extractum Calami: aus der Wurzel mit Wasser und Weingeist ausgezogen. Gaben 0,3—0,8. 25. Tinctura Calami. Kalmuswurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen. 25. Oleum Calami, ätherisches Kalmusöl; besteht aus zwei Terpenen, von denen das eine nur einen geringen Anteil bildet.

2. Scharf schmeckende Küchen- und Arzneigewürze. Sie enthalten teils ätherische Öle, teils anderartige, brennend oder scharf schmeckende, zum Teil noch wenig bekannte Bestandteile. Von den unten aufgeführten Drogen entstammen die vier erstgenannten den Zingiberaceen, die übrigen den Umbelliferen. Ihnen schließen sich noch mancherlei andere scharfe Gewürze an, darunter besonders der schwarze und der weiße Pfeffer, welche neben Piperin das brennend scharf schmeckende, harzartige Chavicin (Buchheim³⁾) enthalten.

1) Cushny, Nutmeg poisoning. Sep.-Abdr. aus The Proceedings of the Royal Society of Medicine. Febr. 1908.

2) Vergl. Mendelsohn, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 48. S. 2001. Zwei Fälle von Vergiftung mit Muskatnuß.

3) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 5. 457. 1876.

Außer der Reizung und Erregung der Magenschleimhaut bei innerlichem Gebrauch schrieb man insbesondere dem Ingwer und Pfeffer auch allgemeine und „erhitzende“ Wirkungen zu.

Auch das in der Cotorinde vorkommende, in neuerer Zeit gegen chronische Durchfälle zuweilen mit Erfolg angewendete **Cotoïn**, welches der Monomethyläther des Benzophloroglucins, $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_2(OH)_2 \cdot (OCH_3)$, ist, hat einen beißend scharfen Geschmack. Es ist eine in Wasser wenig, leicht in Alkalien lösliche, neutrale Substanz, die bei der Einspritzung der alkalischen Lösung in das Blut an Tieren Hyperämie des Darms und gesteigerte Temperatur in der Bauchhöhle und im Rectum hervorruft. Die Erweiterung der Darmgefäße befördert den Blutstrom in denselben und begünstigt hierdurch bei chronischen Darmkatarrhen vermutlich Ernährung und Restitution der erkrankten Darmepithelien (Albertoni¹⁾). Bei hyperämischen Zuständen ist das Cotoïn dagegen contraindiciert. Ähnlich verhält sich das in der Paracotorinde enthaltene Paracotoïn.

Die Paradieskörner, von *Amomum Granum Paradisi*, enthalten ebenfalls einen scharf pfefferartig brennend schmeckenden, von Buchheim (1873) Paradisol genannten Bestandteil.

1. *Fructus Cardamomi*, Malabar-Cardamomen; von *Elettaria Cardamomum*. Enthalten ein brennend gewürzhaft schmeckendes ätherisches Öl.

2. *Rhizoma Zingiberis*, Ingwer; von *Zingiber officinale*. Enthält ein ätherisches Öl, welches zu den Terpenen gehört, und eine bitter und scharf schmeckende Substanz, das Gingerol (Cardol?). 3. *Tinctura Zingiberis*. Ingwer 1, verd. Weingeist 5.

4. *Rhizoma Zedoariae*, Zitwerwurzel; von *Cureuma Zedoaria* (*C. Zerumbet*). Schmeckt bitterlich und brennend. Das ätherische Zitweröl hat einen campherartigen Geruch.

5. *Rhizoma Galangae*, Galgant; von *Alpinia officinarum*. Das ätherische Öl hat einen brennend scharfen Geschmack. Die kristallisierbaren, gelb gefärbten Bestandteile Kämpferid, Kämpferol und Galangin scheinen völlig unwirksam zu sein.

6. *Tinctura aromatica*. Zimmt 5, Ingwer 2, Galgantwurzel 1, Gewürznelken 1, Cardamomen 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20—60 Tropfen.

7. *Radix Angelicae*, Engelwurz, Angelica; Rhizom von *Archangelica officinalis*. Enthält ätherisches Öl, welches einen gewürzhaften, brennenden Geschmack hat, ferner kristallisierbares, brennend und aromatisch schmeckendes Angelicin und das amorphe, in Wasser

1) Albertoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 17. 291. 1883.

leicht lösliche Angelicabitter. 8. Spiritus Angelicae compositus. Angelica 16, Baldrian 4, Wacholderbeeren 4, Weingeist 75 und Wasser 125 auf 100 Destillat, welches mit 2 Campher versetzt wird.

9. Radix Pimpinellae, Bibernellwurzel; Rhizome und Wurzeln von Pimpinella Saxifraga und P. magna. Neben einem petersilienartig riechenden und bitterlich schmeckenden ätherischen Öle findet sich in der Wurzel das dem Peucedanin nahe stehende, ebenfalls kristallisierbare und in weingeistiger Lösung brennend schmeckende Pimpinellin (Buchheim, 1873). 10. Tinctura Pimpinellae. Bibernellwurzel 1, Weingeist 5. Gaben 10–20 Tropfen.

3. Bittere Magenmittel. Unter den eigentlichen Muskel- und Nervengiften zeichnen sich verschiedene Alkaloide und andere Stoffe durch einen intensiv bitteren Geschmack aus, namentlich das Strychnin und Chinin. Sie werden daher bei der praktischen Anwendung in kleinen Gaben ebenfalls zu den bitteren Mitteln gerechnet. Man kann aber eine Gruppe von Bitterstoffen zusammenstellen, die dadurch charakterisiert ist, daß die zu ihr gehörenden Substanzen bei der Anwendung vom Magen aus keine auffälligeren Wirkungen auf das Nervensystem oder die Muskeln hervorbringen. Dann bleibt freilich als pharmakologisches Merkmal nur der bittere Geschmack übrig. Man kann zwar annehmen, daß diese Stoffe auf gewisse in der Magenwandung eingebettete, vielleicht nutritiven Zwecken dienende Nerven Elemente einen analogen specifischen Einfluß ausüben, wie auf die Geschmacksnerven; indessen fehlt für eine solche Annahme vorläufig die tatsächliche Grundlage.

Nach der Einspritzung in das Blut sind einzelne dieser Stoffe sehr wirksam. Die kristallisierende Hopfenbittersäure (Lupulinsäure) verursacht bei der Injection ihrer mit Hilfe von Natriumcarbonat hergestellten Lösung in das Blut erst Erregung, dann Lähmung der im verlängerten Mark gelegenen Centren, insbesondere der Respiration, und ist bei dieser Anwendungsweise sehr giftig; weniger ist das bei der Einspritzung unter die Haut und fast gar nicht mehr bei der Einführung in den Magen der Fall. Im Biere findet sie sich nicht in unverändertem Zustande, sondern in Form eines harzartigen Umwandlungsproduktes, das überhaupt kaum mehr wirksam ist (Dreser¹⁾). Nach der Injection von Columbin (Colombin) und Cetrarin (Cetrarsäure) in die Venen wurde, nach einer anfänglichen vorübergehenden Erniedrigung,

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **23**. 129. 1887.

eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks beobachtet (Köhler¹⁾). Über die reflectorischen Wirkungen der Bittermittel auf die Verdauungsorgane vergl. das oben (S. 338, 339 u. 345) Gesagte.

Von den Gewürzen unterscheiden sich die rein bitteren Mittel dadurch, daß sie keine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut verursachen. Dagegen haben sie in ähnlicher Weise wie jene bis zu einem gewissen Grade eine antiseptische Wirkung. Bei einzelnen kommt auch ein Gehalt an Gerbsäure in Betracht.

In praktischer Hinsicht sind diese bitteren Pflanzenteile auch deshalb von Interesse, weil sie zur Herstellung der bitteren Branntweine dienen, die ebensowohl Genuß- als populäre Magenmittel sind.

Unter den nachstehenden Drogen und Präparaten verdient keines besonders bevorzugt zu werden. Der eine Praktiker wird mit Vorliebe dieses, der andere jenes Mittel anwenden.

1. *Lignum Quassiae*, Quassia; zerkleinertes Holz und Rindenstücke von *Quassia amara* und *Picrasma excelsa*. Die in diesen Pflanzen enthaltenen kristallisierbaren, chem. indifferenten, in Wasser wenig löslichen Bitterstoffe werden Quassiin und Pikrasmin genannt (Massute²). Als Macerationsaufguß zu 1,0–4,0.

2. *Herba Absinthii*, Wermut; Blätter und blühende Spitzen von *Artemisia Absinthium*. Der kristallisierbare Bitterstoff Absinthin ist in Wasser sehr wenig löslich. Das ätherische Öl enthält das mit dem Campher isomere Thujon (Absinthol). 3. **Extractum Absinthii**; mit Weingeist und Wasser aus dem Wermutkraut. Gaben 0,5–1,0. 4. *Tinctura Absinthii*. Wermutkraut 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20–30 Tropfen.

5. *Folia Trifolii fibrini*, Bitter- oder Fiebertee; die Blätter der *Menyanthes trifoliata*. Der Bitterstoff Menyanthin ist ein in kaltem Wasser schwer lösliches amorphes Glykosid. Gaben 1,0–4,0, als Abkochung. 6. **Extractum Trifolii fibrini**; aus dem Bittertee mit heißem Wasser dargestellt. Gaben 0,5–2,0.

7. *Radix Gentianae*, Enzianwurzel; Wurzelstöcke und Wurzeläste von *Gentiana lutea*, *G. pannonica*, *G. purpurea* und *G. punctata*. Der Bitterstoff Gentiopikrin ist ein in Wasser leicht, in absol. Alkohol schwer lösliches, kristallisierbares Glykosid. Das Gentisin ist in jeder Beziehung indifferent. 8. **Extractum Gentianae**; aus der Enzianwurzel mit Wasser. 9. *Tinctura Gentianae*. Enzianwurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20–60 Tropfen.

1) Köhler, Prager Vierteljahrsschr. f. Heilk. **120**. 49. 1873.

2) Massute, Arch. d. Pharmacie. **228**. Bd. 4. Heft. 1890.

10. *Herba Centaurii*, Tausendgüldenkraut; das blühende Kraut der *Erythraea Centaurium*. Enthält vielleicht Gentiopikrin; das Erythrocentaurin ist geschmacklos.

11. *Tinctura amara*, bittere Tinktur. Enzianwurzel 3, Tausendgüldenkraut 3, Pomeranzenschalen 2, Pomeranzen 1, Zitwerwurzel 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20–60 Tropfen.

12. *Elixir Aurantii compositum*. Pomeranzenschalen 20, Zimmt 4, Kaliumcarbonat 1, Xereswein 100; der abgepreßten Macerationsflüssigkeit werden zugesetzt: Enzianextract 2, Wermutextract 2, Bitterkleeextract 2, Cascarilleextract 2. Teelöffelweise. Stimmt in seiner Bedeutung mit jedem bitteren Branntwein überein.

13. *Elixir amarum*. Wermutextract 2, Pfefferminzölzucker 1, aromatische Tinctur 1, bittere Tinctur 1, Wasser 5. Teelöffelweise.

14. *Herba Cardui benedicti*, Cardobenediktenkraut; die Blätter und blühenden Zweige des *Cnicus benedictus* (*Carbenia benedicta*). Der kristallisierbare Bitterstoff Cnicin ist in kaltem Wasser schwer löslich. 15. *Extractum Cardui benedicti*; mit heißem Wasser hergestellt. Gaben 0,5–1,0.

16. *Radix Taraxaci* cum *Herba*, Löwenzahn; von *Taraxacum vulgare*. Der Bitterstoff Taraxacin ist kristallisierbar und in Wasser löslich. Bei den sogenannten Frühlingskuren, zu denen frische Kräutersäfte, mit Vorliebe der Löwenzahn, verwendet wurden, kommt besonders die gelinde abführende und diuretische Wirkung der in den letzteren enthaltenen Salze organischer Säuren in Betracht. 17. *Extractum Taraxaci*, Löwenzahnextract; aus der getrockneten Pflanze mit Wasser. Gaben 0,5–1,0.

18. *Radix Colombo*, Colombowurzel; von *Iateorrhiza Columba* (*I. palmata*). Der kristallisierbare Bitterstoff Colombin, das Lacton der Colombosäure, ist in Wasser sehr wenig löslich. Außerdem enthält die Wurzel Berberin oder berberinartige Alkaloide, die ebenfalls bitter schmecken. Die Stärke, welche in ihr vorkommt, und wohl noch andere colloïdale Substanzen vermitteln den Übergang der genannten Bestandteile in den Darm (vergl. S. 335). Das Mittel beseitigt Durchfälle. Doch läßt sich über die Art der Wirkung nichts Bestimmtes angeben, denn Gerbsäure scheint in der Droge nicht vorzukommen. Vielleicht handelt es sich um eine ähnliche Wirkung auf die Darmgefäße wie beim Cotoïn (vergl. oben S. 349). Gaben 0,5–1,0, täglich 10,0 als Decoct.

19. *Cortex Cascarillae*; von *Croton Eluteria*. Der Bitterstoff Cascarillin ist kristallisierbar und in Wasser sehr schwer löslich. Das ätherische Öl besteht aus einem Terpen und anderen Kohlen- und Oxykohlenwasserstoffen. Auch der Gerbsäuregehalt kommt, in Frage. Einzelgaben 0,5–2,0, täglich 5,0–15,0, als Abkochung 1:10. 20. *Extractum Cascarillae*; aus der Cascarillrinde mit heißem Wasser. Einzelgaben 0,3–1,0, täglich 2,0–5,0.

Eine Anzahl anderer, Bitterstoffe enthaltender Pflanzen reiht sich diesen an. Darunter sind besonders zu nennen die Schaf-

garbe, das blühende Kraut von *Achillea Millefolium*, mit dem sehr bitter schmeckenden Achillein, und die in den Alpen wachsende Moschusschafgarbe, *Achillea moschata*, in der sich das bittere, harzartige Ivaïn neben ätherischem Öl findet.

IV. Den verschiedensten Zwecken dienende, zum großen Teil veraltete und obsolete Drogen und Präparate.

Die Mehrzahl der im folgenden aufgeführten Drogen und Präparate, welche die Pharmakopoe den Ärzten noch bietet, läßt sich nach ihrem Zweck heute überhaupt nicht mehr charakterisieren. Da gibt es *Corrigentia* und *Adjuvantia* inbezug auf die Wirkung anderer Mittel, *Antidyskrasica*, *Tonica*, *Nervina*, *Diapnoica*, *Stomachica*, *Digestiva*, *Diuretica*, auch Wundmittel, also *Antiseptica*, und manches andere.

Tatsächlich handelt es sich meist um schwache Wirkungen ätherischer Öle, die hauptsächlich der Terpen- und Camphergruppe angehören. Es braucht kaum besonders erwähnt zu werden, daß auch durch diese Agentien, z. B. durch die *Arnica*, manches therapeutische Resultat, namentlich bei der Anwendung als Geschmackscorrigentien, als Magenmittel und Hautreizmittel u. dergl., erzielt werden kann. Einzelne hatten vermutlich auch eine Bedeutung als Desinfektionsmittel und *Antiseptica*. Sie sind aber nach allen diesen Richtungen nichts weniger als unentbehrlich. Die Pharmakologie kann mit diesen Kräutern, Wurzeln u. dergl. ebensowenig etwas anfangen, wie gegenwärtig die Therapie.

Die ätherischen Öle der nachstehenden Labiaten gehören chemisch und vermutlich auch pharmakologisch der Terpen- und Camphergruppe an. Gewöhnlichen Campher enthalten das Lavendel- und Rosmarinöl.

1. *Spiritus Melissaë compositus*, Carmelitergeist; weingeistiges Destillat aus Melisse, Citronenschalen, Muskatnuß, Zimmt, Gewürznelken.
2. *Folia Melissaë*, Citronenmelisse; von der kultivierten *Melissa officinalis*.
3. *Herba Thymī*, Gartenthymian; blühende, beblätterte Zweige von *Thymus vulgaris*.
4. *Oleum Thymī*, ätherisches Thymianöl. Enthält Thymol, Cymol und das Terpen Thymen.
5. *Herba Serpylli*, Quendel; beblätterte blühende Zweige von *Thymus Serpyllum*. Das ätherische Öl besteht hauptsächlich aus einem Terpen.
6. *Flöres Lavandulae*, Lavendelblüten; von *Lavandula vera*.
7. *Oleum Lavandulae*. Das ätherische Lavendelöl enthält neben einem Terpen gewöhnlichen Campher.
8. *Spiritus Lavandulae*: weingeistiges Destillat der

Lavendelblüten. 9. *Oleum Rosmarini*, Rosmarinöl; von *Rosmarinus officinalis*; besteht aus einem Terpen, gewöhnlichem Campher und Borneol. 10. *Species aromaticae*. Pfefferminz, Quendel, Thymian, Lavendel je 2 Teile, Gewürznelken und Cubeben je 1 Teil. Sie dienen besonders in Form von Kräuterkissen als gelindes Hautreizmittel.

Ätherische Öle, darunter ebenfalls Terpene und Campherarten, aromatische und andere Bestandteile sind in den folgenden, verschiedenen Pflanzenfamilien entstammenden Drogen enthalten.

11. *Flores Arnicae*; Blütenköpfchen von *Arnica montana*. Bestandteile: ätherisches Öl und Arnicin; letzteres ist eine gelbe, harzartige, bitter schmeckende Substanz. 12. *Tinctura Arnicae*. Arnika-blüten 1, verd. Weingeist 10. Gaben 10–20 Tropfen.

13. *Fructus Lauri*, Lorbeeren; von *Laurus nobilis*. 14. *Oleum Lauri*; grünliches Gemenge von fettem und aus Terpenen bestehendem ätherischen Öl.

15. *Myrrha*; Gummiharz der *Commiphora abessinica* und *C. Schimperi* (*Balsamea Myrrha*, *Balsamodendron Myrrha*). Bestandteile: ätherisches Öl (Myrrhol), Harz (Myrrhin). „Balsamicum, Stomachicum, Emmenagogum“ u. dergl. Gaben 0,3–0,6. 16. *Tinctura Myrrhae*. 1 Teil *Myrrha* auf 5 Weingeist.

17. *Mixtura oleoso-balsamica*, Hoffmannscher Lebensbalsam. Lavendel-, Nelken-, Zimmt-, Thymian-, Citronen- und äther. Muskatnußöl je 1 Teil, Perubalsam 4, Weingeist 240 Teile. Zu Einreibungen, als Riechmittel, bei Zahnschmerzen.

18. *Rhizoma Iridis*, Veilchenwurzel; von verschiedenen Irisarten. Bestandteile: Gummi, das Glykosid Iridin und das veilchenartig riechende Iron.

19. *Herba Meliloti*, Steinklee; von *Melilotus officinalis*. 20. *Semen Foenugraeci*, Bockshornsamen; von *Trigonella Foenum graecum*. Schleim, Bitterstoff, riechendes Harz.

Zur Bereitung der veralteten Holztränke, die als blutreinigende, schweiß- und harntreibende Mittel im besonderen, als *Antidyskrasica*, *Resolventia* und *Alterantia* im allgemeinen dienten und denen sich in neuerer Zeit die *Condurangorinde* zuerst als Krebs- und dann als Magenmittel angereicht hat, wurden vorzugsweise folgende Drogen verwendet.

21. *Lignum Sassafras*, Fenchelholz; das Holz der Wurzel von *Sassafras officinale* (*Laurus Sassafras*, L.). Fenchelartig riechendes ätherisches Öl, aus 10% Safren, $C_{10}H_{16}$, und 90% Safrol, $C_{10}H_{10}O_2$, bestehend; letzteres kristallisiert, und steht dem Eugenol nahe.

22. *Lignum Guajaci*, Guajakholz; das Kernholz von *Guajacum officinale*. Enthält Guajakharz.

23. *Radix Ononidis*, Hauhechelwurzel; von *Ononis spinosa*. Enthält das geruchlose, in Wasser fast unlösliche, kristallisierbare, kratzend schmeckende Glykosid Ononin, ferner Ononid (Ononisglycirrhizin) und Onocerin.

24. *Species Lignorum*, Holztee. Guajakholz 5, Ononiswurzel 3, Süßholz 1, Sassafrasholz 1.

25. *Cortex Condurango*; von *Marsdenia Condurango* (*Gonolobus Condurango*). Als sicheres Mittel gegen Krebs empfohlen. Eine gewisse Wirksamkeit bei Magenleiden ist wohl dem Gerbsäuregehalt zuzuschreiben. Enthält außerdem ein eigenartiges Glykosid und in sehr geringer Menge eine strychninartig wirkende Base. 26. *Extractum Condurango fluidum*, Condurango-Fluidextract, 100 Condurango auf 100 Fluidextract. Gaben 1,0–1,5. 27. *Vinum Condurango*. Condurangerinde 1, Xereswein 10. Teelöffelweise.

28. *Herba Violae tricoloris*, Stiefmütterchen, Freisamkraut; von *Viola tricolor*.

29. *Radix Levistici*, Liebstöckel; von *Levisticum officinale*. Enthält ätherisches Öl und ein unangenehm schmeckendes Balsamharz.

Das Löffelkraut wird beim Scorbut gebraucht, auf Grund der Erfahrung, daß Seeleute, welche an dieser Krankheit leiden, genesen, wenn sie in nördlichen Gegenden ein Land erreichen, welches ihnen als einziges frisches Gemüse oder Salat dieses Kraut bietet.

30. *Herba Cochleariae*, Löffelkraut; das blühende Kraut von *Cochlearia officinalis*. Das ätherische Löffelkrautöl ist das Senföl des sekundären Butyls.

31. *Spiritus Cochleariae*. Getrocknetes Löffelkraut 4, weißer Senfsamen 1 auf 20 alkoholisches Destillat.

V. Desinfections- und Reizmittel für die Harnorgane.

Eine Anzahl namentlich den Terpenen angehörender Pflanzenbestandteile ist dazu bestimmt, nach der Resorption vom Magen aus meist in verändertem Zustande die Nieren zu passieren und dabei in verschiedener Weise heilsam zu wirken. Während man durch die Wacholderpräparate die Harnsekretion zu befördern sucht, will man durch den Copaivabalsam und die Cubeben namentlich auf die blennorrhöisch erkrankte Schleimhaut der Harnröhre einen günstigen Einfluß ausüben.

In den Wacholderbeeren finden sich Alkalisalze organischer Säuren, welche in derselben Weise wie andere Salze dieser Art die Harnabsonderung zu vermehren im Stande sind. Ferner verursachen die Bestandteile

der ätherischen Öle, wenn sie im unveränderten Zustande in die Nieren gelangen, eine Reizung derselben, die in den höheren Graden zur Entzündung führen kann, in sehr mäßiger Stärke dagegen nur die harnabsondernde Tätigkeit der Epithelien zu erhöhen scheint.

Die ätherischen Öle der genannten Drogen bestehen zum großen Teil aus Terpenen, welche ihrer Flüchtigkeit wegen leicht resorbiert werden und im Organismus gepaarte Glykuronsäuren bilden. Diese gehen in Form leicht löslicher Salze in den Harn über. Ob sie dabei, wie andere Salze, die Ausscheidung des Wassers beschleunigen, ist noch nicht untersucht. Es wird ihnen in dieser Richtung kaum eine große Bedeutung zuzuschreiben sein. Dagegen spielen die gepaarten Verbindungen der Terpene wenigstens in gewissen Fällen eine wichtige Rolle im Harn, die darin besteht, daß der letztere gleichsam vor seiner Absonderung aseptisch gemacht wird. Dieses Verhalten ist zuerst nach dem Einnehmen von Copaivabalsam beobachtet, hat aber auch für andere Substanzen, namentlich der aromatischen Reihe, Geltung.

Der Harn, welcher von Menschen und Tieren nach dem Einnehmen von Copaivabalsam gelassen wird, geht in der Regel schwerer in Fäulniß über als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Er bleibt längere Zeit völlig klar, und selbst wenn schließlich sich Tripelphosphat abscheidet, und die Oberfläche sich mit Schimmelpilzen bedeckt, treten Fäulnißbakterien entweder gar nicht oder nur in geringer Menge auf. Aus dieser Beschaffenheit des Harns ergibt sich die Bedeutung des Copaivabalsams und wohl auch der Cubeben bei der Behandlung der blennorrhöisch erkrankten Harnröhrenschleimhaut von selbst. Wenn an derselben auch nur wenige Tropfen gewöhnlichen Harns hängen bleiben, so können sie unter solchen Verhältnissen leicht in Zersetzung übergehen und dadurch die Heilung verzögern. Wenn der Harn dagegen auch nur weniger leicht fault, so ist er relativ unschädlich, und damit ein Hinderniß für die Heilung beseitigt. Direkt in die Harnröhre gebrachte Desinfectionsmittel werden den gleichen Erfolg deshalb nicht haben, weil der in solchen Zuständen öfters gelassene Harn sie fort-schwemmt.

Von den Bestandteilen des Copaivabalsams scheinen besonders die Terpene in Form von gepaarten Glykuronsäuren und zum Teil auch als Ätherschwefelsäuren im Harn aufzutreten.

Mit der Glykuronsäure geben alle Terpene, auch das gewöhnliche Terpentinöl, gepaarte Verbindungen und sind daher geeignet, den Harn mehr oder weniger aseptisch zu machen. Nur kommt es bei dem praktischen Gebrauch darauf an, daß von den betreffenden Substanzen während einer nicht zu kurzen Zeit die nötigen Mengen in den Magen gebracht werden können, ohne die Funktion des letzteren zu beeinträchtigen. Ob der Copaivabalsam und die Cubeben dieser Anforderung in der Tat am besten entsprechen und ob dadurch ihre Bevorzugung in der Praxis gerechtfertigt ist, oder ob andere Stoffe, namentlich der aromatischen Reihe, den Magen noch weniger schädigen und den Harn noch stärker aseptisch machen, muß durch methodische Untersuchungen festgestellt werden. In früherer Zeit hat man neben diesen Mitteln nicht nur die Wacholderbeeren und verschiedene Balsamharze, sondern auch das Terpentinöl gegen Blennorrhöen gebraucht und gerühmt, und in neuerer Zeit für den gleichen Zweck das Sandelholzöl warm empfohlen, aus dem im Organismus ebenfalls gepaarte Glykuronsäuren entstehen.¹⁾ Ungeeignet scheinen solche Substanzen zu sein, deren Glykuronsäureverbindungen sich leicht schon beim Stehen des Harns spalten. In diesem Falle begünstigt die frei gewordene Glykuronsäure die Entwicklung der niederen Organismen.

1. **Fructus Juniperi**, Wacholderbeeren; von *Juniperus communis*. Gaben 15,0—30,0 täglich, im Aufguß. 2. **Succus Juniperi inspissatus**, Wacholdermus; aus den frischen Beeren durch Abpressen mit heißem Wasser und Eindampfen gewonnen. Teelöffelweise. 3. **Spiritus Juniperi**. Wacholderbeeren 1, Weingeist 3, Wasser 3 auf 4 Destillat. Gaben 20—60 Tropfen. 4. **Oleum Juniperi**; ätherisches, aus zwei Terpenen bestehendes Öl der Wacholderbeeren. 5. **Species diureticae**, harn-treibender Tee. Wacholderbeeren, Süßholz, Liebstöckel- und Ononiswurzel je 1 Teil. Gaben wie bei den Wacholderbeeren.

6. **Balsamum Copaivae**, Copaivabalsam; Harzsaft von verschiedenen Copaiferaarten. Enthält Copaivaöl ($C_{10}H_{16}$), harzartige Copaivasäure und neutrales Harz. Gaben 1,0—4,0, in Kapseln, Emulsionen oder in Pillen mit gebrannter Magnesia.

7. **Cubebae**, Cubeben; die unreifen Früchte von *Cubeba officinalis* (Piper Cubeba). Sie enthalten das aus zwei Terpenen bestehende Cubebenöl, das chemisch indifferente, Protocatechusäure liefernde Cubebin

1) Karo, Das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Sandelöl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **46**, 242. 1901.

($C_{10}H_{10}O_3$) und die harzartige Cubebensäure. Gaben 1,0—5,0, täglich 30,0—50,0, gepulvert in Oblaten, Bissen oder Pillen.

8. *Extractum Cubebarum*; aus den Cubeben mit Weingeist und Äther. Gaben 0,3—1,0, täglich 2,0—5,0, in Gallertkapseln oder mit Cubebenpulver in Pillen.

9. *Oleum Santali*, Sandelöl; aus dem Holz von *Santalum album*. Dickliches, gelbliches, ätherisches Öl.

VI. Hautsalben und Pflaster.

Die aus Fetten, fetten Ölen, Paraffinen und anderen ähnlichen Substanzen hergestellten Salben haben eine weiche, butterartige Consistenz und dienen zu einfachem oder mit Einreiben verbundenem Bestreichen der Haut, entweder um diese mit der Fettmasse zu durchtränken und geschmeidig und widerstandsfähiger gegen äußere Schädlichkeiten zu machen, oder um wunde, beschädigte und von der Epidermis entblößte Hautstellen mit einem deckenden Überzug zu versehen, oder endlich, um Arzneistoffe an der Haut zu fixieren, namentlich solche, die an der letzteren in anderer Form nicht haften würden. Gewöhnlich handelt es sich um Substanzen, die an der Haut selbst, namentlich als Adstringentia und Antiseptica, zur Wirkung kommen sollen. Doch kann, wie namentlich bei der Anwendung der grauen Quecksilbersalbe, auch der Übergang des wirksamen Bestandteils in das Blut beabsichtigt werden.

Öle, Fette und Paraffine von flüssiger oder salbenförmiger Consistenz dringen beim Einreiben in die menschliche Haut in größeren Mengen in diese ein und verbreiten sich dann weiter im Organismus. Bei Hunden und Kaninchen gelangt mit der Haut in innige Berührung gebrachtes Vaseline in den Körper und ist in den Organen, namentlich in den Muskeln, nachweisbar (Sobieranski¹⁾). Subcutan injiziertes flüssiges Paraffin verbreitet sich diffus in den Spalträumen des Bindegewebes und gelangt durch diese nach längerer Zeit mit Umgehung der Lymphgefäße in die Körperhöhlen, namentlich in die Bauch- und Brusthöhle, aber auch in die Schädelhöhle und in die Knochenhöhlen. Das hier abgelagerte Paraffin ruft Bindegewebswucherung hervor. Das neugebildete

1) Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 31. 329. 1893.

Bindegewebe durchwuchert die Paraffinmassen und bringt sie in feine Verteilung. In diesem der Emulsionierung gleichenden Zustande wird dann das Paraffin resorbiert, indem es, aber erst nach Monaten, in die Lymphbahnen übergeht (Juckuff¹⁾). Auch das aus dem Paraffin rein dargestellte Nonadecan, $C_{19}H_{40}$, verschwindet, allerdings sehr langsam, aus dem tierischen Organismus. An einer Ratte wurden nach zwei Monaten von der subcutan injicierten Substanz noch 42 % im Körper wiedergefunden (H. Meyer²⁾). Ein Teil scheint verbrannt, ein anderer in den Darm ausgeschieden zu werden. Sicher bleibt also das Paraffin längere Zeit unverändert im Organismus. Dieser Umstand darf bei der Anwendung des Paraffins als Salben statt der Fette nicht unberücksichtigt bleiben und kommt namentlich bei der Massage in Betracht, wenn bei dieser längere Zeit hindurch täglich größere Mengen der unter dem Namen Vaseline bekannten Paraffinsalbe in die Haut eingerieben werden.

Nicht flüchtige Substanzen gehen in Form ihrer wäßrigen Lösungen von der normalen, intacten Haut nicht durch die Epidermis in den Körper über, wenn die letztere genügend von dem Fett der Talgdrüsen durchtränkt ist. Wenn aber Abschürfungen der Epidermis bestehen oder der Hauttalg³⁾ durch Waschen mit Alkohol oder Äther sorgfältig entfernt wird, so kann auch der Übergang wäßriger Lösungen, wenigstens in geringer Menge, erfolgen. Noch leichter dringen Substanzen in alkoholischer oder ätherischer Lösung durch die Epidermis. Ebenso gehen in Fetten und Salben gelöste Stoffe mit diesen zusammen durch die Epidermis. Darauf beruht z. B. die Wirksamkeit der Canthariden enthaltenden Pflaster und Salben und der Übergang des Quecksilbers in Form seiner fettsauren Verbindungen bei der Schmierkur mittelst der grauen Salbe.

Man kann also in der Tat durch die Salben einerseits Arzneistoffe auf die tieferen Schichten der Haut einwirken lassen oder noch weiter in den Körper überführen, ohne die

1) Juckuff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**, 124, 1893.

2) H. Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 11. S. 417.

3) Über d. chem. Beschaffenheit des Hauttalgs vergl. Linser, Über d. Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen. Tübinger Habilitationsschrift. Naumburg a. S. 1904.

Epidermis zu verletzen und andererseits das Eindringen nur in Wasser löslicher Stoffe und wahrscheinlich auch fester Partikel und niederster Organismen verhindern, wenn man die Haut gut einfettet. In neuester Zeit wird für diesen Zweck besonders das Wollfett der Schafe unter dem Namen Lanolin angewendet.

Das Ichthyol, welches eine sirupdicke, braune, unangenehm riechende Flüssigkeit bildet, wird durch trockene Destillation des in Tirol vorkommenden, aus Fischresten bestehenden bituminösen Gesteins und Überführen der Destillationsprodukte in die Sulfosäuren und deren Ammoniums Salze gewonnen. Es bildet gegenwärtig das Hauptmittel gegen alle Hautkrankheiten, wird aber auch innerlich bei Erkrankungen der Verdauungs-, Atmungs-, Geschlechts- und Harnorgane und subcutan bei schmerzhaften Affectionen angewendet und als ein richtiges modernes Universalmittel empfohlen, mit dem ein ähnliches, aus Braunkohlenteeröl bereitetes Produkt, das Thiol, in Wettbewerb getreten ist.

Die Linimente und der Opodeldok sind Salben, die neben Fett oder Seife auch Wasser und meist noch flüchtige, hautreizende Stoffe, wie Ammoniak und Campher, enthalten. Der flüssige Opodeldok ist eine solche in Alkohol gelöste Salbe.

Auch die Kataplasmen und Fomentationen können hier ihre Stelle finden. Es sind breiartige, aus quellbaren Substanzen namentlich aus ölhaltigen Samen hergestellte Massen, welche im erwärmten Zustande auf entzündete Hautstellen gebracht werden, um eine Resorption oder einen rascheren Zerfall von Entzündungsprodukten herbeizuführen.

Es handelt sich dabei um die reinste Form der Wärmewirkung, ohne Austrocknung oder Quellung der Gewebe. Denn es kann weder die erstere noch die letztere eintreten, weil einerseits durch die Feuchtigkeit des Kataplasma Breies die Verdunstung von der Haut verhindert wird und andererseits die quellbaren Substanzen das Wasser mit genügender Festigkeit binden, so daß es nicht in die Gewebe eindringen und diese nicht zur Quellung bringen kann. Trockene Wärme würde in solchen Fällen Reizung verursachen. Der Fett- oder Ölgehalt der Kataplasmen ist nützlich, weil diese dabei längere Zeit gleichmäßig warm bleiben. Am häufigsten werden die ölhaltigen Leinsamen zur Herstellung von Kataplasmen be-

nutzt. Die Industrie liefert letztere in Form von Papierblättern, welche auf der einen Fläche mit einer Schicht quellbarer Substanzen überzogen sind. Die Blätter werden im feuchten Zustande auf die Haut gebracht und vom Körper erwärmt.

Bei den erweichenden Kräutern kommt neben der Wärme auch die durch die ätherischen Öle hervorbrachte gelinde Reizung als wirksames Moment mit in Betracht. Die warmen Moor- und Schlambäder sind gewissermaßen halb Kataplasmen und halb Bäder für die ganze Haut.

Von den nachstehend aufgeführten Salben enthalten einzelne Bleiweiß oder Bleiseife (fettsaures Blei). Es ist zweifelhaft, ob dem Blei in dieser Form eine Bedeutung als Adstringens zukommt. Diese Salben sind vielmehr als reine Deckmittel anzusehen.

a) Reine Fettsalben.

1. **Unguentum Paraffini**. Festes Paraffin 1, flüssiges Paraffin 4.
2. **Adeps suillus**. Schweineschmalz. Schmelzp. 38–40°.
3. **Adeps Lanae anhydricus**. Fett aus der Schafwolle.
4. **Adeps Lanae cum Aqua**. Wasserhaltiges Wollfett.
5. **Unguentum Adipis Lanae**. Aus Wollfett, Olivenöl u. Wasser.
6. **Unguentum cereum**, Wachssalbe. Olivenöl 7, gelbes Wachs 3.
7. **Unguentum Diachylon**. Bleipflaster und Olivenöl zu gleichen Teilen.
8. **Unguentum Cerussae**, Bleiweißsalbe. Bleiweiß 3, Paraffinsalbe 7.
9. **Unguentum Cerussae camphoratum**. Bleiweißsalbe 19, Campher 1.
10. **Balsamum Nucistae**, Muskatbalsam. Wachs 1, Olivenöl 2, Muskatnußöl 6.
11. **Unguentum Rosmarini compositum**, Rosmarinsalbe. Schweineschmalz 16, Talg 8, gelbes Wachs 2, Muskatnußöl 2, Rosmarinöl 1, Wacholderbeeröl 1.

b) Wasserhaltige Salben und Linimente.

1. **Unguentum leniens**, Cold-Cream. Weißes Wachs 7, Walrat 8, Mandelöl 57, Wasser 28, Rosenöl 1 Tropfen.
2. **Unguentum Glycerini**, Glycerinsalbe. Weizenstärke 10, Wasser 15, Glycerin 90.
3. **Linimentum ammoniatum**, Linimentum volatile, flüchtige Salbe. Olivenöl 3, Mohnöl 1, Ammoniakflüssigkeit 1.
4. **Linimentum ammoniato-camphoratum**, flüchtiges Campherliniment. Campheröl 3, Mohnöl 1, Ammoniakflüssigkeit 1.
5. **Linimentum saponato-camphoratum**, Opodeldok. Medizinische Seife 40, Campher 10, Weingeist 420, Thymianöl 2, Rosmarinöl 3, Ammoniakflüssigkeit 25.

6. Spiritus Saponato-camphoratus, flüssiger Opodeldok. Campherspiritus 60, Seifenspiritus 175, Ammoniak 12, Thymianöl 1, Rosmarinöl 2

c) Fette Öle und Salbenbestandteile.

1. Oleum Olivarum, Olivenöl. 2. Ol. Olivarum commune, Baumöl. 3. Ol. Amygdalarum, Mandelöl. 4. Ol. Papaveris, Mohnöl. 5. Ol. Lini, Leinöl; zu Klystieren und Linimenten. *6. Ol. Cocos, Cocosöl; aus den Samen von Cocos nucifera; von Butterconsistenz. *7. Ol. Cacao, Cacaobutter; aus den Samen von Theobroma Cacao; talgartig spröde. 8. Ol. Nucistae, Muskatnußöl; aus den Mußkatnüssen (vergl. oben S. 348). Gemenge von Fett, äther. Öl und Farbstoffen. 9. Sebum ovile, Hammeltalg. 10. Cetaceum, Walrat; der gereinigte, umkristallisierte feste Inhalt besonderer Höhlen im Körper der Potwale, Physeter macrocephalus. Es besteht aus Palmitinsäure-Cetylester. 11. Paraffinum liquidum, flüssiges Paraffin; aus Petroleum gewonnene, farb- und geruchlose, öltartige Flüssigkeit. 12. Paraffinum solidum, festes Paraffin; feste, weiße, geruchlose Masse. 13. Glycerinum, Glycerin; farblose, neutrale, sirupartige Flüssigkeit. Spec. Gew. 1,225—1,235.

d) Kataplasmenbestandteile.

1. Semen Lini, Leinsamen. Das Leinmehl, Farina seminum Lini; wird für Kataplasmen mit Wasser zu einem Brei angerührt.

2. Placenta seminis Lini, Leinkuchen; die Preßrückstände der Leinsamen.

3. Species emollientes, erweichende Kräuter. Eibisch- und Malvenblätter, Melilotus, Kamillen, Leinsamen je 1 Teil.

Den Salben schließen sich die **Pflaster** an. Sie werden aus klebenden Gemengen von Harzen, Fetten und Bleiseifen (Bleipflaster) hergestellt und haben als Kleb- oder Heftpflaster im wesentlichen eine mechanische Wirkung oder dienen als Schutz- und Deckmittel der Haut. Für diesen Zweck eignet sich besonders das Bleipflaster, mit dem das Bleiweißpflaster inbezug auf das Fehlen der reizenden Wirkung übereinstimmt. In manchen Fällen ist ein gewisser Grad einer nutritiven Reizung erwünscht, um den Zerfall oder die „Schmelzung“ kranker Gewebsteile zu begünstigen. Man wählt dann die aus Harzen oder aus einem Gemenge der letzteren und Bleiseife bestehenden Pflaster, welche als reizend wirkenden Bestandteil Terpentinöl oder andere meist flüchtige Substanzen, z. B. Campher, enthalten. Man nennt sie im populären Sinne Zugpflaster. Zu den Deckpflastern kann auch das Collodium gerechnet werden.

Von den Arzneipflastern finden gegenwärtig fast nur noch solche Anwendung, welche Canthariden und andere scharfe Stoffe enthalten. Es handelt sich dabei um eine besondere Applicationsweise der betreffenden, Entzündung mit Blasenbildung oder Eiterung erzeugenden Substanzen. Die Pflastermasse fixiert die letzteren an der Haut und vermittelt zugleich ihren Übergang auf die Cutis, indem sie als Lösungsmittel der Hautschmiere und des wirksamen Bestandteils, z. B. des Cantharidins, dient. Diese Pflaster sind bei den betreffenden Gruppen aufgeführt.

In der deutschen Pharmakopoe finden sich gegenwärtig, mit Einschluß des Quecksilberpflasters, von dem man eine desinficierende Wirkung erwarten kann, keine Pflaster mehr, die andere als local wirkende Arzneistoffe enthalten.

Die Belladonna-, Opium-, Schierlings- und andere derartige Pflaster sind mit Recht außer Gebrauch gekommen. Zwar findet ein Übergang von Alkaloiden in das Blut auch bei dieser Anwendungsweise statt, indeß liegt kein Grund vor, diese Art der Application, welche die größten Unsicherheiten für die Resorption jener Stoffe bietet, zur Erzeugung allgemeiner Wirkungen zu verwenden. An der Haut selbst bringen nur wenige Alkaloide (Cocain, Veratrin, Aconitin) überhaupt Wirkungen hervor.

Auch solche Pflaster sind mit Recht fortgelassen worden, welche sich von den einfachen Deck- und Heftpflastern bloß durch einen Gehalt an aromatisch- oder übelriechenden (Asant) und färbenden Bestandteilen unterscheiden; denn solche Nebenbestandteile sind für die Aufgaben, welche die Pflaster zu erfüllen haben, völlig gleichgültig.

a) Pflasterbestandteile.

1. Resina Dammar, Dammarharz; von verschiedenen indischen Bäumen aus der Familie der Dipterocarpaceen. 2. Colophonium, Geigenharz; vom Terpentin befreites Harz verschiedener Pinusarten. 3. Ammoniacum, Ammoniakgummi; von Dorema Ammoniacum. 4. Galbanum, Mutterharz; Gummiharz nordpersischer Ferulaarten. 5. Cera flava, gelbes Bienenwachs. 6. Cera alba, gebleichtes Bienenwachs. 7. Lithargyrum, Bleiglätte, Bleioxyd, PbO. 8. Minium, Mennige, Pb₃O₄. 9. Cerussa, Bleiweiß, Bleicarbonat.

b) Pflaster.

1. **Emplastrum Lithargyri**, E. plumbi, E. Diachylon simplex, Bleipflaster. Durch Zusammenkochen gleicher Teile Olivenöl, Schweineschmalz und Bleiglätte dargestellt. Besteht aus den Bleiseifen verschiedener Fettsäuren, namentlich der Ölsäure.

2. **Emplastrum Cerussae**, Bleiweißpflaster. Bleipflaster 12, Olivenöl 2, Bleiweiß 7.

3. **Emplastrum Lithargyri compositum**, Gummipflaster. Bleipflaster 24, gelbes Wachs 3, Ammoniakgummi 2, Galbanum 2, Terpentin 2.

4. **Emplastrum fuscum camphoratum**, Mutterpflaster. Meninge 30, Olivenöl 60, gekocht und dann Wachs 15, Campher 1 zugesetzt.

5. **Emplastrum saponatum**, Seifenpflaster. Bleipflaster 70, gelbes Wachs 10, medicin. Seife 5, Campher 1.

6. **Emplastrum Hydrargyri**. Quecksilber 2, Terpentin 1, Bleipflaster 6, gelbes Wachs 1, Wollfett 1.

7. **Emplastrum adhaesivum**, Heftpflaster. Bleipflaster 40, Vaseline 5, Colophonium 35, Dammar 10, Kautschuk 10.

8. **Collodium**. Collodiumwolle 2, Äther 42, Weingeist 6.

9. **Collodium elasticum**. Collodium 94, Ricinusöl 1, Terpentin 5.

Eine besondere, ganz zweckmäßige Art von Pflastern bilden die neuerdings in den Handel gebrachten sog. Pflastermulle oder Mullpflaster, die aus einer mit Hilfe von Gutta-Percha hergestellten, gut klebenden, auf Mull gestrichenen und mit Mull bedeckten Pflastermasse bestehen.

VII. Hautreizmittel.

Eine wichtige Rolle spielt in der Therapie die Hautreizung. Durch zahlreiche, den verschiedensten pharmakologischen Gruppen angehörenden Substanzen sucht man an beschränkteren und ausgedehnteren Stellen der Haut oder an der gesamten Körperoberfläche bald nur die gelinderen Grade einer sensiblen Erregung oder nutritiven Reizung und die ersten Anfänge der Hautrötung, bald die intensivsten Formen der Reizung aller morphologischen Elemente der Haut mit lebhaftem Schmerz und exsudativer Entzündung hervorzurufen. Man will durch solche Eingriffe entweder direkt die Haut oder erkrankte Teile und krankhafte Produkte an derselben verändern oder indirekt auf entferntere Organe einwirken.

Mäßige Grade der entzündlichen Reizung, besonders wenn sie längere Zeit hindurch unterhalten werden, können an den Applicationsstellen und in deren Nachbarschaft Exsudate, Gewebswucherungen und andere pathologische Produkte zum Schwinden bringen, z. B. auch Trübungen an der Cornea.

Auf spezifische nutritive oder funktionelle Wirkungen kommt es dabei nicht an, wie man das beim Jod häufig angenommen hat, es handelt sich vielmehr im allgemeinen um Veränderungen der Ernährungs-

vorgänge in den Geweben, die entweder direkt durch Gewebsreizung oder indirekt durch Gefäßerweiterung und vermehrte Zufuhr von frischem Blut bedingt sein können. Von der größten Bedeutung sind dabei aber die Intensität und Extensität sowie die Gleichmäßigkeit dieser Wirkungen während der Zeit der Anwendung. Wieweit sich diese Veränderungen und ihre heilsamen Folgen in die Tiefe erstrecken, läßt sich weder im allgemeinen, noch in speciellen Fällen entscheiden. Zuelzer (1865) bestrich Kaninchen 14 Tage lang an der einen Seite mit Cantharidencollodium und fand dann eine Anämie der darunter liegenden tieferen Teile. Doch ist dieser Befund schwerlich für die Entscheidung jener Frage zu verwerten.

An eine Erklärung der Wirkungen der Blasenpflaster und der in Form von Fontanellen hervorgebrachten chronischen Entzündungen und Eiterungen auf entferntere Organe darf um so weniger gedacht werden, als die erwarteten und zuweilen wohl auch beobachteten Erfolge vielleicht in keinem Falle mit einiger Sicherheit mit der Anwendung dieser Mittel in Zusammenhang gebracht werden können. Man liefe Gefahr, etwas erklären zu wollen, was vielleicht gar nicht existiert.

Die stärkeren Reizmittel, welche bei kurzdauernder Application lebhaften Schmerz und intensivere Hautrötung verursachen, verdanken ihren, wenigstens in gewissen Fällen wohl außer Zweifel stehenden günstigen Einfluß auf verschiedene krankhafte, namentlich entzündliche, rheumatische und neuralgische Zustände, einer infolge der Erregung der sensiblen Nerven auf reflectorischem Wege zustande kommenden Wirkung auf mehr oder weniger von der gereizten Stelle entfernte Organe.

Früher hat man den Heilerfolg von einer direkten „Ableitung“ von Blut aus dem erkrankten Organ abhängig gemacht. Jetzt wissen wir, daß sensible Reize auf reflectorischem Wege auf die Zustände und Funktionen zahlreicher Organe von dem größten Einfluß sind. Sicher ist, daß man solchen Einwirkungen in therapeutischer Beziehung eine große Rolle einräumen muß. Wie sich aber der Zusammenhang zwischen ihnen und dem Heilerfolg im einzelnen oder auch nur im großen und ganzen gestaltet, welche Bahnen die Reflexe einschlagen, welche von den möglichen Veränderungen das heilsame Moment bilden, das alles entzieht sich der Beurteilung. Man muß sich einfach damit begnügen, die von der Haut aus zustande kommenden Reflexwirkungen zu registrieren.

In ähnlicher Weise, wie durch jede stärkere Empfindung der Schlaf unterbrochen wird, können auch bei Ohnmachten und somnolenten Zuständen das geschwundene Bewußtsein und andere momentan unterdrückte Gehirnfunktionen durch stärkere Hautreize wieder zur Tätigkeit erweckt werden.

Besonders mächtig ist die Einwirkung starker Hautreize auf die Respirations- und Circulationsorgane. Doch wird die Deutung der an Menschen und Tieren beobachteten Erscheinungen dadurch erschwert, daß der bei solchen Beobachtungen wohl nie fehlende psychische Einfluß der Schmerzempfindung auf die Funktionen jener Organe sehr schwer ausgeschlossen werden kann. Auch fehlt es bisher an umfassenderen, methodisch durchgeführten Untersuchungen über den Gesamteinfluß der Hautreizung auf die verschiedenen Organe. Die vorhandenen Angaben beziehen sich auf einzelne sensible Nervengebiete.

Im allgemeinen nimmt die Zahl der Atemzüge bei schwächeren sensiblen Reizen zu, bei stärkeren in bedeutendem Maße ab (P. Bert, 1869; Langendorff¹⁾). Darauf beruht wahrscheinlich auch das Stocken des Atems bei Menschen, wenn die Haut in größerer Ausdehnung plötzlich mit kaltem Wasser in Berührung kommt. Daß es sich dabei um eine reflectorische Contraction der Bronchialmuskeln handelt, wie man früher wohl angenommen hat, ist zwar nicht unmöglich, erscheint aber wenig wahrscheinlich.

Die Gefäße werden durch sensible Reize auf reflectorischem Wege entweder verengert oder erweitert (Naumann, 1863²⁾; Lovén³⁾). Die verschiedenen Gefäßgebiete verhalten sich in dieser Beziehung verschieden. Die Hautgefäße erfahren bei direkter und reflectorischer Reizung leicht eine Erweiterung. An den inneren Organen verursacht ein mäßiger Grad von Reizung in der Regel zunächst eine Gefäßverengerung. Infolgedessen steigt der arterielle Blutdruck. Gewöhnlich wird dabei auch die Frequenz der Herzschläge größer, wie es auch.

1) Langendorff, Jahresb., herausg. v. Virchow und Hirsch. 1878. I. 187.

2) Naumann, Pflügers Arch. 5. 196. 1872.

3) Lovén, Erweiterungen von Arterien infolge einer Nerven-
erregung, in: C. Ludwig, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. Ber
d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 18. 85. 1866

in anderen Fällen bis zu einer gewissen Höhe der Blutdrucksteigerung zu geschehen pflegt, wenn sich erhöhte Widerstände dem Austritt des Blutes aus dem linken Ventrikel entgegenstellen (v. Bezold und Stezinsky, 1867).

Auf die Verengerung der Gefäße folgt namentlich bei starker sensibler Reizung sehr bald eine Erweiterung derselben und infolge einer, am Frosch in der Bahn des Sympathicus fortgeleiteten, reflectorischen Vagusreizung eine mehr oder weniger erhebliche Verlangsamung der Herzschräge. Erreicht die letztere einen höheren Grad, so sinkt bei Säugetieren der Blutdruck (Marey und François-Franck, 1876).

Durch solche Veränderungen an den Kreislaufsorganen wird sicherlich auch die Blutverteilung in den einzelnen Organen wesentliche Schwankungen erleiden, und diese hat man bei der Behandlung von Erkrankungen innerer Organe mit Hautreizmitteln als das heilsame Moment anzusehen. Am häufigsten pflegt man sie bei Hyperämien, Congestionen und entzündlichen Zuständen der Lungen, des Verdauungskanales, des Gehirns, Rückenmarks und der Häute der beiden letzteren anzuwenden. In diesen Fällen ist am ehesten ein Erfolg von einer, sei es auch nur vorübergehenden, Veränderung der Blutverteilung zu erwarten.

Endlich hat man auch einen Einfluß der sensiblen Hautreize auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel beobachtet. Bei Reizung des centralen Abschnitts der sensiblen Nerven tritt unter Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit eine Temperaturabnahme im Innern des Körpers ein (Heidenhain¹⁾), während gleichzeitig die Hauttemperatur infolge der Erweiterung der Hautgefäße steigt (Heidenhain²⁾). Auch starke Hautreize jeder Art veranlassen an Menschen und Tieren ein Sinken der Körpertemperatur (Mantegazza, 1866; Naumann, 1867³⁾), wahrscheinlich ebenfalls durch reflectorische Erweiterung der Hautgefäße und Steigerung des Blutdrucks bedingt, wodurch die Wärmeabgabe nach außen vermehrt wird. Der Abnahme der Temperatur geht ein längeres oder kürzeres Stadium der Steigerung voraus (Naumann) oder es kommt zuweilen überhaupt nur zu dieser

1) Heidenhain, Pflügers Arch. **3**. 504. 1870.

2) Heidenhain, Pflügers Arch. **5**. 77. 1872.

3) Naumann, Pflügers Arch. **5**. 196. 1872.

letzteren (Jacobson¹⁾), vermutlich weil die Hautgefäße zeitweilig eine reflectorische Verengerung erfahren. Bei Kaninchen bewirken Salzbäder und Senfteige eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs und eine Zunahme der Kohlensäureausscheidung (Roehrig und Zuntz²; Paalzow³).

Die Regeln und die näheren Indicationen und Contraindicationen für die Anwendung der Hautreize in Krankheiten beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind Sache der ärztlichen Kunst. Es muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß es sich in keinem Falle, nicht einmal beim Jod, um eine specifische Wirkung handelt, und daß es daher nicht auf die Natur des Mittels an sich ankommt, sondern auf die Stärke und Dauer seiner Einwirkung an bestimmten, ausgedehnteren oder beschränkteren Hautstellen. Diese Verhältnisse in der richtigen Weise zu bemessen, ist für den concreten Fall die Aufgabe des Arztes.

Welches von den zahlreichen, für derartige Zwecke zu Gebote stehenden Mitteln jedesmal zu wählen ist, um die gewünschte Beschaffenheit der Reizung sicher zu erzielen, das ergibt sich aus den Eigenschaften und dem pharmakologischen Verhalten der einzelnen Substanzen.

Wenn man eine mäßige Reizung der gesamten Körperoberfläche oder wenigstens größerer Partien derselben durch Bäder, Waschungen und Einreibungen herbeizuführen wünscht, so wählt man dazu außer verdünnten Lösungen von Säuren, Alkalien und Salzen, alkoholische Flüssigkeiten, ätherische Öle und flüchtige Stoffe im allgemeinen.

Soll an einer beschränkten Hautstelle eine mit Rötung der letzteren verbundene starke sensible Reizung hervorgebracht werden, so gebraucht man mit Vorliebe das Senföl in den weiter unten aufgeführten Formen. Zur Erzeugung von exsudativer Entzündung mit Blasenbildung dient vorzugsweise das Cantharidin in Form der Cantharidenpflaster.

Diesen therapeutischen Kategorien entsprechen drei pharmakologische Gruppen, und zwar die Terpentinölgruppe, zu der alle Terpene und viele Kohlenwasserstoffe und äthe-

4) Jacobson, Virchows Arch. 67. 166. 1876.

5) Roehrig u. Zuntz, Pflügers Arch. 4. 57. 1871.

6) Paalzow, Pflügers Arch. 4. 492. 1871.

rischen Öle gerechnet werden können, ferner die Gruppe des Senföls und die des Cantharidins oder der sogenannten scharfen Stoffe.

1. Gruppe des Terpentinsöls.

Alle bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu schwer flüchtigen Substanzen ohne Ausnahme verursachen an den Applicationsstellen eine mehr oder weniger starke allgemeine Reizung. Diese ist davon abhängig zu machen, daß solche Stoffe in Dampfform rasch in die Gewebe eindringen, sich hier mit Leichtigkeit verbreiten und in molecularer Verteilung gleichsam als Fremdkörper auf die Gewebelemente eine Reizung ausüben. Alle Wirkungen der Terpentinsölararten und der Terpene im allgemeinen scheinen ausschließlich in dieser Weise zustande zu kommen.

Aber auch die vielen ätherischen Öle des Pflanzenreichs sowie zahlreiche Stoffe der Fettreihe, z. B. Chloroform, Äthylenchlorid, Petroleum, ferner das Benzol, in mäßigem Grade der Campher und andere flüchtige Verbindungen bedingen im wesentlichen in dieser Weise die locale Reizung. Daher wirken auch die flüchtigen Säuren der Fettreihe, z. B. Ameisensäure und die Essigsäure, und unter den Alkalien das Ammoniak stärker reizend als die nicht flüchtigen Verbindungen dieser Gruppen. Das Senföl hat außerdem spezifisch entzündungserregende Eigenschaften und bildet daher eine besondere Gruppe.

Zu dieser Gruppe gehören in erster Reihe die verschiedenen Terpene der Coniferen, die sogenannten Terpentinsöle, ferner auch jene Terpene, die bei zahlreichen Drogen bereits oben genannt sind. Alle Terpentinsöle wirken annähernd gleich stark reizend; nur das Sadebaum- oder Sabinaöl soll sich durch eine stärkere entzündungserregende Wirkung auszeichnen. Es verursacht, in den Magen gebracht, jedenfalls leicht Gastroenteritis, führt infolge der mit letzterer verbundenen Hyperämie des Uterus zu Abort und Frühgeburt und erzeugt blutigen Harn. An Kaninchen erwies sich das Sabinaöl nach Versuchen von Santesson¹⁾ nicht giftiger als gewöhnliches Terpentinsöl. Auch der Sabinaaufguß zeigte keine bemerkenswerte Wirkung.

Die Erscheinungen, welche nach der Resorption größerer Mengen der Terpentinsöle auftreten, sind in ähnlicher Weise zu deuten, wie die Veränderungen, die diese und andere flüchtige Substanzen an den Applicationsstellen verursachen.

1) Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. **11**. 228. 1900.

Wie an den letzteren, so können auch an den empfindlichen Nervenapparaten Erregungen zustande kommen, wenn größere Mengen dieser flüchtigen Stoffe sich im Blute befinden und von hier aus in die Gewebe eindringen. Auf solche Erregungen des Rückenmarks und namentlich der Gefäß- und Respirationscentren ist die nach großen Terpentingaben an Tieren beobachtete Steigerung des Blutdrucks, die Beschleunigung und der krampfartige Charakter der Atemzüge, sowie die Erhöhung der Reflexerregbarkeit (Kobert, 1878) zurückzuführen. Wenn die letztere dabei ursprünglich vermindert erscheint, so hängt das vermutlich davon ab, daß die von allen Seiten her tätigen Erregungen eine Reflexhemmung herbeiführen. Die größten Gaben verursachen schließlich eine allgemeine Lähmung, an der sich das Gehirn unter der Form narkotischer Zustände schon früh beteiligt. An Menschen können diese Terpentingwirkungen ohne stärkere Reizung der Applicationsstellen nicht hervorgerufen werden.

Auf der local reizenden Wirkung des Terpenting, die sich tief in die Gewebe hinein erstrecken kann, beruht seine Anwendung bei Muskelrheumatismus, wobei man es als solches oder mit Salben gemischt in die Haut einreibt. Bei Lungenkrankheiten mit putridem Charakter läßt man seine Dämpfe inhalieren, damit es einerseits antiseptisch wirkt und andererseits auf die erkrankten Gewebe einen heilsamen Reiz ausübt. Es kann aber zweckmäßig durch flüchtige Substanzen der aromatischen Reihe ersetzt werden. Die Terpentingöle gehen, wie oben (S. 356) angegeben, in Form von Terpenglykuronsäuren in den Harn über. Dennoch verursachen sie sowohl bei innerlichem Gebrauch, der jetzt veraltet ist, als auch bei der Inhalation ihrer Dämpfe nicht selten Nierenreizung. Durch geringe Grade der letzteren wird die Harnabsonderung vermehrt, und man hat deshalb das kristallinische, in Wasser lösliche Terpinhydrat als Diureticum und statt des Terpenting auch in anderen Fällen anzuwenden versucht. Bei der Einspritzung in das Blut verursacht es das Auftreten von Hämoglobin im Serum und im Harn¹⁾.

Das längere Zeit in Flaschen mit einem Luftraum aufbewahrte Terpenting enthält ein Superoxyd und oxydiert Phosphor zu unterphosphoriger Säure. Es ist daher bei Vergiftungen mit Phosphor zur

1) Lépine, *Revue de Médecine*. 1885. 137. 638.

Oxydation des letzteren im Magen empfohlen worden. Doch erscheint es mindestens zweifelhaft, daß in den zulässigen Terpentinölgaben ausreichende Mengen von Superoxyd enthalten sind, um eine vollständige Oxydation etwas größerer Phosphormengen herbeizuführen. Man ist bei der Anwendung des Terpentinöls auch von der Vorstellung ausgegangen, daß dieses Mittel, wie es das Leuchten des Phosphors verhindert, auch seine Giftigkeit nach der Resorption zu unterdrücken im Stande sei.¹⁾

Die Terpentinöle der Kiefern- und Fichtennadeln (Waldwolleöl) sowie der Krummholzkiefer oder Latsche (*Oleum pini pumilionis*) unterscheiden sich in pharmakologischer Hinsicht von dem gewöhnlichen Terpentinöl im wesentlichen nur durch den Geruch, der weniger scharf ist als beim letzteren.

Von den im nachstehenden aufgeführten Präparaten kann jedes für einen der genannten Zwecke Verwendung finden. Jedoch genügen für alle Fälle nur einige wenige.

1. *Oleum Terebinthinae*, Terpentinöl; das ätherische Öl der Terpentine verschiedener Pinus-Arten. Siedp. 155–162°.

2. *Oleum Terebinthinae rectificatum*; durch Destillation mit Kalkwasser gereinigtes, zum innerlichen Gebrauch bestimmtes Terpentinöl. Gaben 5–20 Tropfen.

3. *Terebinthina*, gemeiner Terpentin; das Harz (Balsam) verschiedener Pinusarten. Besteht aus 70–85% Harz (Colophonium) und 15–30% Terpentinöl.

4. *Unguentum Terebinthinae*. Terpentin, gelbes Wachs, Terpentinöl je 1.

5. *Unguentum basilicum*, Königssalbe. Olivenöl 9, gelbes Wachs 3, Colophonium 3, Talg 3, Terpentin 2.

6. *Terpinum hydratum*, Terpinhydrat. Farb- und fast geruchlose, in 250 kaltem und 32 siedendem Wasser lösliche Kristalle. Innerlich an Stelle des Terpentinöls. Gaben 0,2–0,5, täglich 1,0–2,0.

7. *Spiritus camphoratus*, Campherspiritus. Campher 1, Weingeist 7, Wasser 2.

8. *Oleum Chloroformi*, Chlöröformöl. Chloroform 1, Olivenöl 1.

2. Gruppe des Senföls.

Das ätherische Öl des schwarzen Senfs, von *Sinapis nigra*, welches Isosulfocycansäureallylester, $\text{CH}_2\text{:CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CNS}$, ist, entsteht in den zerkleinerten Senfsamen bei Gegenwart von Wasser durch die Einwirkung eines Fermentes, des Myrosins, auf die, auch Sinnigrin genannte, Myronsäure, deren Kalium-

2) Die Literatur bei Plavec, Die Phosphorvergiftung und Wirkung des Terpentinöls auf den resorbierten Phosphor. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 150. 1902.

salz, $C_{10}H_{16}KNS_2O_9 + H_2O$, dabei in je 1 Mol. Senföl, Zucker und saures schwefelsaures Kalium zerfällt. Das Senföl wirkt ungemein heftig entzündungserregend, weil es specifisch reizende Eigenschaften hat und als flüchtige Substanz leicht die Gewebe durchdringt. Es erzeugt an der Applicationsstelle in der kürzesten Zeit alle Stufen einer entzündlichen Reizung: Hautrötung, Schmerz, exsudative Entzündung mit Blasenbildung an der Haut und mit Ausgang in Eiterung und Gewebszerfall.

Die gleichen Bestandteile wie der schwarze Senf enthält der weiße Sarepta-Senf, von *Sinapis juncea*. In den Samen des gewöhnlichen weißen Senfs, von *Sinapis alba*, dagegen ist kein Sinnigrin, sondern das Glykosid Sinalbin enthalten, welches sich durch Myrosin in nicht-flüchtiges Sinalbinsenföl, $C_7H_7O.NCS$, Glykose und Sinapin spaltet. Letzteres ist ein Derivat des Cholins und der Sinapinsäure und kommt im freien Zustande auch im schwarzen Senfsamen vor.

Man könnte das Senföl als universales Hautreizmittel verwenden, wenn es möglich wäre, die Stärke der Wirkung nach der Tiefe in genügender Weise zu regulieren. Das ist aber bei den höheren Graden der Reizung nicht zu erreichen, weil sich das veränderte Gewebe von dem gesunden nirgends scharf abgrenzt. Bringt man durch Sinapismen in derselben Weise wie durch Cantharidenpflaster Blasen an der Haut hervor, so befindet sich nicht nur die oberste Schicht der Cutis, welche das Exsudat liefert, im Zustand der Entzündung, sondern es werden auch die darunter liegenden Gewebe bis zu einer beträchtlichen Tiefe ergriffen und in ihrem Fortbestand bedroht. Daher erfolgt die Heilung solcher durch Senföl hervorgerufenen Entzündungen mit Blasenbildung nur langsam.

Wenn man den frisch bereiteten Senfteig oder das Senfpapier unmittelbar nach dem Anfeuchten anwendet, so enthalten sie zunächst nur wenig Senföl. Die Menge des letzteren und dem entsprechend die sensible Reizung erreichen erst während der Application ihr Maximum. Da aber die Reflexe um so sicherer und kräftiger einzutreten pflegen, je schneller die volle sensible Reizung zustande kommt, so ist es zweckmäßig, entweder den Senfteig nicht unmittelbar nach der Zubereitung zu applicieren oder an seiner Stelle den Senfspiritus anzuwenden, in welchem das fertig gebildete Senföl die Wirkung rasch zur vollen Höhe bringt.

Das Senföl wird auch synthetisch dargestellt. Die Isosulfo-cyansäureester anderer Alkoholradicale, die man in der Chemie

schlechtweg als Senföle bezeichnet, haben bisher keine pharmakologische Untersuchung und keinerlei praktische Anwendung gefunden. Das Butylsenföl ist bei dem Löffelkraut (oben S. 355) erwähnt.

1. **Semen Sinapis**, Senfsamen; von *Brassica nigra* (*Sinapis nigra*). Der noch kräftiger wirkende Sarepta-Senf (vergl. oben S. 372) kann in derselben Weise gebraucht werden. Zur Herstellung von **Senfteigen** wird reines oder mit gewöhnlichem Mehl vermischtes Senfmehl mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt, dieser auf Leinwand gestrichen, mit einer dünnen Gaze bedeckt und so lange liegen gelassen, bis Rötung und heftiges Brennen entsteht.

2. **Charta sinapisata**, Senfpapier; mit entöltem Senfsamenpulver überzogenes Papier. Es wird vor der Anwendung mit Wasser angefeuchtet.

3. **Spiritus Sinapis**, Senfspiritus. Senföl 1, Weingeist 49. Löschpapier oder Compressen werden damit befeuchtet und auf die Haut gebracht.

4. **Oleum Sinapis** [aethereum], Senföl (vergl. oben S. 372); für sich wegen der heftigen Wirkung nicht anwendbar.

3. Gruppe des Cantharidins und Euphorbins oder der Phlogotoxine.

Pharmakologisch gehören dieser Gruppe zahlreiche heftig entzündungserregende, bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige, stickstofffreie Stoffe an. Anderartige Wirkungen rufen sie entweder gar nicht hervor, oder solche treten der Entzündung gegenüber in den Hintergrund.

Die wichtigste und wirksamste Substanz dieser Gruppe ist das in den sog. spanischen Fliegen enthaltene Cantharidin, $C_{10}H_{12}O_4$, das im kristallisierten Zustande ein Säureanhydrid ist, mit Alkalien leicht lösliche, ebenfalls sehr wirksame Salze bildet und aus diesen durch Säuren wieder als Anhydrid abgeschieden wird.

Auch das Euphorbin des Euphorbiumharzes ist ein Anhydrid, das aber durch seine Umwandlung in die Euphorbinsäure unwirksam wird. Die letztere geht bei der Abscheidung aus ihren Salzen nicht wieder in das Anhydrid über.

Im spanischen Pfeffer sind das kristallisierbare, in Kalilauge lösliche und daraus durch Kohlensäure fällbare Capsaicin, $C_9H_{14}O_2$ (Thresh, 1876), und vielleicht auch noch ein ölartiger, ebenfalls in Kalilauge löslicher, dem Cardol analoger Körper, das Capsicol (Buchheim¹⁾), die brennend

1) Buchheim, Arch. d. Heilk. **14.** 24. 1873.

schmeckenden und locale, im wesentlichen sensible Reizung verursachenden Bestandteile ¹⁾).

Cantharidin, Euphorbin und Capsaicin sind in Alkohol, Äther, flüssigen Kohlenwasserstoffen und in fetten Ölen löslich und durchdringen in diesen Lösungen, also auch in Form von Salben und Pflastern, leicht die Epidermis.

Zu dieser Gruppe gehören ferner das dem Euphorbin analoge harzartige Mezerein, welches in der Seidelbastrinde, von *Daphne Mezereum*, enthalten ist, ferner das kristallisierbare, mit Wasserdämpfen flüchtige Anemonin, $C_{10}H_8O_4$, welches den scharfen Bestandteil verschiedener Anemone- und Ranunculusarten bildet. Auch in mehreren Primelarten, namentlich der japanischen, auch in Europa als Zierpflanze gezogenen *Primula obconica*, ist ein Stoff enthalten, der beim Anfassen der Pflanze an den Händen und durch weitere Übertragung am Gesicht mehrfach Hautentzündung mit Blasenbildung verursacht hat.²⁾

Das stark entzündungserregende ölartige **Cardol**, $C_{21}H_{30}O_2$, findet sich in den *Anacardium*früchten (*Acajou*) von *Anacardium occidentale* und in verschiedenen *Sumach*arten, namentlich im Giftsumach, *Rhus Toxicodendron*, aber auch im japanischen Firnisbaum, *Rhus vernicefera*. K. Schwalbe³⁾ berichtet, daß in Californien die Orte, an welchen *Rhus Toxicodendron*, *R. venenata* und *R. diversiloba* wachsen, von manchen Personen gemieden werden, weil sie dort leicht Hautentzündung und auch Störungen der Nierentätigkeit bekommen. Buchheim⁴⁾ erzeugte an seinem Arm durch einen Tropfen des Milchsafte von *Rhus Toxicodendron* einen ekzematösen Ausschlag, der durch Berührung mit den Händen auf andere Körperstellen übertragen wurde.

Der noch unbekannte scharfe Bestandteil der Gartenraute, *Ruta graveolens*, welche nicht selten bei Gartenarbeitern heftige Hautentzündungen hervorruft, ist wahrscheinlich auch Cardol oder ein ihm nahestehender Stoff. Auch bei der Anwendung der Gartenraute als Abortivmittel sind Entzündungen des Mundes und der Verdauungsorgane vorgekommen, selbst mit tödlichem Ausgang. Das Bienengift, das heftig schmerz- und entzündungserregend wirkt, ist ein basischer Körper (Langer⁵⁾).

Das **Cantharidin** wirkt ungemein stark entzündungserregend. Weniger als 0,1 mg, mit etwas Öl auf die menschliche Haut

1) Vergl. Högyes, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **9**. 117. 1878.

2) Vergl. E. Hoffmann, Üb. d. Primelkrankheit und andere durch Pflanzen verursachte Hautentzündungen. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 44. S. 1966.

3) Schwalbe, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 39. S. 1616.

4) Buchheim, Üb. die „scharfen“ Stoffe. Arch. d. Heilkunde. **14**. 1. 1873.

5) Langer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 381. 1897.

gebracht, erzeugt in einigen Stunden Blasen. Besonders in Form seiner Alkalisalze wird es leicht resorbiert und an den verschiedensten drüsigen Organen, serösen Höhlen und Schleimhäuten ausgeschieden, an denen es dann leicht eine entzündliche Reizung verursacht. Stark sind die Nieren dieser Cantharidinwirkung ausgesetzt, und es ist nicht selten, daß nach der Anwendung von Cantharidenpflastern Nierenreizung mit Albuminurie und ausgebildeter Nephritis eintritt. Aber auch heftiges Erbrechen mit Entleerung blutigen Schleims hat man darnach beobachtet (Demme, 1887).

In früheren Zeiten wurden die Canthariden auch innerlich angewandt, im Altertum hauptsächlich als Diureticum gegen Wassersucht, dann bei Krankheiten der Harn- und Genitalorgane, gegen Gicht, Bronchitis und andere Krankheiten. In neuerer Zeit ist das Cantharidin in Form von subcutanen Injectionen seines Kaliumsalzes bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose empfohlen worden, in der Absicht, an den kranken Geweben Exsudation hervorzurufen, die diesen nützen, den Bakterien aber schaden soll. Es ist leicht verständlich, daß eine entzündliche Reizung derartig erkrankter Gewebe in manchen Fällen eine Besserung herbeiführt, in anderen überhaupt ohne Einfluß ist und in einer letzten Reihe von Fällen die krankhaften Vorgänge und ihre Begleiterscheinungen nur steigert. Man hat in dieser Beziehung die gleichen Erfahrungen mit dem Cantharidin, wie gleichzeitig mit dem sogenannten Tuberkulin gemacht. Für die subcutane Injection wurden in den genannten Fällen nur sehr kleine Mengen von Cantharidin angewandt; gewöhnlich 0,2 mg alle 2 Tage, selten 0,3 bis 0,4 mg. Aber selbst nach den kleineren Gaben können entzündliche Reizung der Injectionsstelle, Albuminurie und Harndrang auftreten.¹⁾

Das Cantharidin wirkt nach seiner Resorption auch direkt auf das Centralnervensystem. Nach subcutaner Injection eines cantharidinsäuren Salzes bekommen Katzen heftiges Erbrechen, die Respiration wird auffallend beschleunigt, es tritt Benommenheit und Dyspnoe und schließlich, oft unter heftigen Convulsionen, durch Respirationsstillstand der

1) Vergl. Steidel, Über d. innere Anwendung der Canthariden. Eine historische Studie. Diss. Berlin 1891.

Tod ein. An diesen Tieren sowie bei Hunden wirken schon wenige mg tödlich. Dagegen sind Hühner und Frösche ganz unempfindlich gegen das Gift. Gaben von 15–30 mg Cantharidin als Kaliumsalz subcutan injiziert bringen an Hühnern weder eine Entzündung noch eine andere Wirkung hervor (Radecki¹⁾). Hühner fressen Canthariden ohne Schaden.

Auch Igel sind sehr resistent gegen das Cantharidin. Gaben von 30–50 mg rufen bei subcutaner Injection nur eine geringe Nierenschädigung hervor; 0,1 g bewirken schwere Nierenentzündung und nach einigen Tagen Tod. An Kaninchen verursacht schon 0,1 mg bei subcutaner Einspritzung eine erhebliche hämorrhagische Nephritis, wenn der Harn nach Fütterung mit Hafer oder durch Säurezufuhr sauer ist, während bei alkalischer Reaktion nach Fütterung mit Rüben oder Verabreichung von Natriumacetat oder Natriumcarbonat die Tiere selbst nach Gaben von 0,50–0,75 mg Cantharidin pro kg Körpergewicht keine oder nur geringe Albuminurie bekommen (Ellinger²⁾). Die kleinste tödliche Gabe für 1 kg Tier beträgt 1,0 mg. Eine Gewöhnung an das Cantharidin findet nicht statt (Ellinger³⁾).

Die Wirkung des Cantharidins auf das Centralnervensystem hat anscheinend einen ähnlichen Charakter wie die des Carbols, kommt aber bei Vergiftungen an Menschen wegen der stark in den Vordergrund tretenden Entzündungserscheinungen kaum in zweiter Linie in Betracht.

Wenn das Cantharidin oder ähnliche specifisch reizende, aber bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige Stoffe in einem die Hautschmiere lösenden Vehikel, z. B. einer fettigen Salbe oder öl- und harzhaltigen Pflastermasse, auf die Haut gebracht werden, so durchdringen sie die Epidermis nur langsam, gelangen auf die Cutis und erzeugen zunächst nur hier eine exsudative Entzündung, die zu Blasenbildung führt, während die tieferen Schichten noch ziemlich intact bleiben. Es kann daher die Heilung rasch und leicht ohne Gewebszerfall eintreten. Darauf beruht die Bedeutung der Cantharidenpflaster als blasenbildende Mittel im Gegensatz zum Senföl (vergl. S. 372).

1) Radecki, Die Cantharidinvergiftung. Diss. Dorpat. 1866.

2) Ellinger, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 8. S. 345.

3) Ellinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 45. 89. 1900. Literatur.

Von den übrigen hierher gehörenden Stoffen sind nur locale Wirkungen bekannt. Die *Tinctura Capsici* ist ganz zweckmäßig als Zusatz zu Einreibungen, wenn eine anhaltendere Wirkung gewünscht wird, als sie gewöhnlich bei der Anwendung von flüchtigen Stoffen zu erzielen ist.

1. *Cantharides*, spanische Fliegen; der getrocknete Käfer *Lytta vesicatoria*. Sie enthalten etwa 0,4% Cantharidin, welches außerdem in verschiedenen Käferarten der Gattung *Mylabris* vorkommt. Gaben 0,05!, täglich 0,15!

2. *Emplastrum Cantharidum ordinarium*, Spanischfliegenpflaster. Canthariden 2, Olivenöl 1, gelbes Wachs 4, Terpentin 1. Enthält 25% Canthariden.

3. *Emplastrum Cantharidum, perpetuum*, Zugpflaster. Enthält 10% Cantharidin und 2,5% Euphorbiumharz. Zieht keine Blasen.

4. *Collodium cantharidatum*. Cantharidencollodium. Enthält auf 1 Teil den ätherischen Auszug von 1 Teil Canthariden. Zieht Blasen.

5. *Unguentum Cantharidum*, Spanischfliegensalbe. Cantharidenöl 3, gelbes Wachs 2. Enthält auf 100 Salbe 20 Teile Canthariden.

6. *Oleum cantharidatum*, Cantharidenöl. Canthariden 3, Olivenöl 10, im Dampfbad digeriert und ausgepreßt. 7. *Tinctura Cantharidum*. Canthariden 1, Weingeist 10. Ehemals innerlich angewendet.

8. *Euphorbium*; Gummiharz der *Euphorbia resinifera*. Euphorbin vergl. oben S. 373.

9. *Tinctura Capsici*. Spanischer Pfeffer 1, Weingeist 10.

10. *Fructus Capsici*, spanischer Pfeffer; von *Capsicum annum*. Capsäcin und Capsicol vergl. oben S. 373.

VIII. Abführmittel.

Die hierher gehörenden, dem Pflanzenreich entstammenden Abführmittel entsprechen inbezug auf die Natur ihrer Wirkung den Hautreizmitteln. Wie die letzteren an der Haut, so rufen sie im Darmkanal eine Reizung ohne Erregung hervor, die zu verstärkten peristaltischen Bewegungen und infolgedessen zu einer raschen Entleerung des Darminhalts führt. Letzterer behält dabei eine flüssigere Beschaffenheit, weil er keine Zeit zur Eindickung findet.

Nach der Anwendung von Abführmitteln erfolgt an Hunden die Fortbewegung eines an einem Kautschukschlauch befestigten und durch eine Magenfistel in den Darm eingeführten und darauf mit Wasser gefüllten Kautschukballons 2—7 mal so

rasch als unter normalen Verhältnissen (Heß und Tappeiner, 1886; Brandl und Tappeiner¹⁾).

Jede reizend wirkende Substanz, welche nach ihrem Übergang in das Blut keine allgemeine Vergiftung verursacht, ließe sich auch als Abführmittel verwenden, wenn es möglich wäre, sie unter allen Umständen local auf den Darmkanal zu applicieren. Allein alle flüchtigen, sowie alle in Wasser leicht löslichen, kristalloiden und rasch resorbierbaren Stoffe gehen schon vom Magen oder vom oberen Teil des Darms aus in das Blut und die Gewebsflüssigkeiten über und gelangen infolgedessen gar nicht tiefer in den Darmkanal. Das geschieht mit Leichtigkeit nur dann, wenn eine Substanz entweder im Mageninhalt unlöslich ist oder eine colloïdale Beschaffenheit hat und dem entsprechend schwer resorbiert wird. Es kommt dabei besonders auch darauf an, daß solche Stoffe den Dickdarm erreichen, dessen peristaltische Bewegungen verstärkt werden müssen, damit die Eindickung des Darminhalts verhindert und seine Entleerung im flüssigen Zustande ermöglicht wird.

Die Wirkung dieser Klasse von Abführmitteln kann nur von einer Verstärkung der peristaltischen Bewegungen namentlich des Dickdarms abgeleitet werden. Die Bewegungen des Dünndarms sind auch unter normalen Verhältnissen so lebhaft, daß der Inhalt desselben noch im flüssigen Zustande bis in den Dickdarm gelangt. Hier beginnt die Eindickung und erst wenn diese durch eine beschleunigte Entleerung verhindert wird, treten Durchfälle ein.

Eine Vermehrung der Flüssigkeitsmenge durch Steigerung der Darmsekretionen oder durch Transsudation erscheint zwar von vornherein nicht unwahrscheinlich, hat sich aber bisher in keinem Falle nachweisen lassen, weder direkt an Thyr'schen Darmfisteln (Thiry, 1864), noch bei der Einführung von Senna, Coloquinthen und Senföldämpfen in den nach dem Verfahren von Jacobj²⁾ im erwärmten physiologischen Kochsalzbade bloßgelegten, völlig leeren und ruhigen Dünndarm und in den teilweise gefüllten Dickdarm hungernder Kaninchen (A. Flemming³⁾), noch auch bei der chemischen Untersuchung der flüssigen Entleerungen, welche sich als Darminhalt und nicht als Transsudat erwiesen (Radziejewski⁴⁾). Wirkliche Transsudationen in den Darm kommen nur dann vor, wenn durch diese Mittel selbst oder beim Experimentieren mit denselben in bloßgelegten Darm eine Entzündung des letzteren verursacht wird.

1) Brandl u. Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 177. 1889.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 171. 1891.

3) Flemming, Exp. Beiträge z. Kenntn. d. Wirk. von salin. Abführmitteln. A. d. pharmakol. Instit. zu Straßburg. Diss. Petersburg 1893.

4) Radziejewski, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870. 37.

Meist wirken die Abführmittel dieser Klasse auf alle Elemente der Darmwand reizend und erregend. Daher tritt nach größeren Gaben, insbesondere von Crotonöl, Gutti und Colocynthen, leicht Magen- und Darmentzündung (Gastroenteritis) ein. Die entzündliche Reizung, aber auch jede stärkere Peristaltik des Darms ist mit einer Hyperämie desselben verbunden, die in den intensiveren Graden zu Blutaustritt in und auf die Schleimhaut Veranlassung gibt. Bei acuten Erkrankungen verschiedener Organe, z. B. bei Lungenentzündungen und Gehirnhyperämien, sucht man durch die Anwendung stärker wirkender Abführmittel eine sogenannte Ableitung auf den Darm hervorzurufen. Diese Ableitung besteht nicht darin, daß durch die Abführmittel eine Ausscheidung und Entleerung schädlicher Stoffe, der Noxe oder Materia peccans der alten Pathologen, erfolgt, sondern es handelt sich um eine Ableitung von Blut aus dem erkrankten Organ nach dem Darm, was durch die Blutüberfüllung der Darmgefäße erreicht wird. Die Hyperämie erstreckt sich auch auf die benachbarten Beckenorgane. Am schwangeren Uterus können dadurch Contractionen eingeleitet werden, die dann gewöhnlich mit Abort und Frühgeburt enden. Die schärferen Abführmittel müssen daher in der Schwangerschaft mit Vorsicht gehandhabt werden. Auch in fieberhaften Zuständen vermeidet man sie gern, weil jede Reizung das Fieber zu verstärken vermag.

Keines der hierher gehörenden Abführmittel ist für die subcutane Anwendung geeignet, weil sie meist nur bei localer Application die Peristaltik verstärken. Ob das Podophyllotoxin trotz seiner Giftigkeit für diesen Zweck brauchbar ist, läßt sich vorläufig noch nicht übersehen. Ein Einfluß der Abführmittel auf die Gallensekretion hat sich bisher nicht nachweisen lassen.

Eine schärfere pharmakologische Gruppierung der als Abführmittel benutzten Substanzen ist zwar vorläufig nicht möglich, immerhin aber können sie in der folgenden Weise gegliedert werden.

1. Gruppe des Crotonöls und Ricinusöls.

Das Crotonöl und Ricinusöl sind fette Öle, die daher den Magen unverändert passieren. Im Darm werden sie durch die Alkalien, die Galle und den pankreatischen Saft teils gelöst und emulsiert, teils in freie Fettsäuren und Glycerin

gespalten und verdaut. Dadurch finden sie hier die Bedingungen zur Entfaltung ihrer Wirkung, die in einer allgemeinen Reizung der Darmwand besteht.

Im **Crotonöl**, welches an allen Applicationsstellen heftige Entzündung hervorbringt, ist eine eigenartige Fettsäure, die Crotonolsäure, enthalten, die nach den Untersuchungen von Buchheim¹⁾ im freien Zustande auch an der Haut Entzündung hervorruft, während sie in Form ihres Glycerids hier unwirksam ist, im Darm jedoch aus letzterem abgespalten wird und zur Wirkung gelangt. Im gewöhnlichen Crotonöl findet sie sich zum Teil im freien Zustande. Das crotonolsaure Natrium bewirkte in einer Gabe von 0,06 g flüssige Stuhlentleerung, während der Crotonolsäureäthylester unwirksam war (Buchheim und Krich²⁾).

Das **Ricinusöl** besteht fast ausschließlich aus dem Glycerid der Ricinolsäure und enthält auch keinen besonderen „scharfen Stoff“ vorgebildet. Die abführende Wirkung hängt nach Buchheim von der freien Ricinolsäure oder ihren Alkaliverbindungen ab, während er ihr Glycerid sowie auch ihren Äthylester unwirksam fand. Die Ricinolsäure besitzt die Eigenschaften eines „scharfen“ Stoffes in um so höherem Grade, je reiner sie ist (Buchheim). H. Meyer³⁾ hat im wesentlichen die Angaben von Buchheim bestätigt. Er fand aber auch den Methyl- und Äthylester und die aus ihnen wiedergewonnene Säure wirksam.⁴⁾ Die freie Säure ruft an Menschen leichter als das Ricinusöl, nach größeren Gaben sogar constant, Ekel und Erbrechen hervor (H. Meyer und Gram⁵⁾).

In den bei der Gewinnung des Öls durch Auspressen oder durch Extraction mit Äther und Alkohol entölten Samen bleibt eine Substanz, das **Ricin**, zurück, das durch Wasser teilweise ausgezogen werden kann und außerordentlich giftig ist, auch local entzündungserregend wirkt. Selbst nach dem Verzehren von nur zwei Ricinus-Samenkörnern traten bei einem Manne Erbrechen, Leibschmerzen, Blässe und Cyanose auf. Doch erfolgte am andern Tage Erholung (Burroughs, 1903). Bisher ist es aber nicht gelungen, die giftige Substanz zu isolieren. Sie ist

1) Buchheim, Arch. d. Heilk. **14**. 4. 1873.

2) Buchheim, Virchows Arch. **12**. 10. 1857.

3) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **28**. 145. 1890.

4) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **38**. 339. 1897.

5) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **28**. 150. 1890.

an verschiedene Eiweißstoffe gebunden und wird deshalb von manchen Autoren für eine Albuminsubstanz gehalten. Schon durch längeres Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien wird sie unwirksam. Auch in anderer Beziehung zeigt dieses Ricin ähnliche Eigenschaften wie die Fermente oder Enzyme. Es läßt sich von einem Eiweißstoff auf einen andern übertragen, wird mit diesem zusammen gefällt und gelöst und ist in unübersehbar kleinen Mengen wirksam. Die tödliche Gabe eines Präparats, das hauptsächlich aus Eiweiß bestand, betrug nur 0,04 mg pro kg Kaninchen.¹⁾ Cushny erhielt giftige Lösungen, die keine Biuretreaktion gaben, also eiweißfrei zu sein schienen, aber nach der Concentration durch Eindampfen auf Zusatz einer sehr kleinen Menge von Kupfer beim Erwärmen mit Kali die violette Farbe der Biuretreaktion zeigten. Lösungen, die M. Jacoby²⁾ durch Trypsinverdauung, Aussalzen mit Ammoniumsulfat und Dialysieren erhalten hatte, gaben bei hoher Giftigkeit ebenfalls keine Eiweißreaktionen. Im Ricinusöl ist dieses Ricin sicher nicht enthalten (Dixson, 1887; H. Meyer).

1. *Oleum Crotonis*, Crotonöl; aus den Samen von *Croton Tiglium*. Gaben $\frac{1}{10}$ —1 Tropfen oder 0,05!, täglich bis 0,15!

2. *Oleum Ricini*, Öl. *Castoris*, Ricinusöl; aus den enthülsten Samen von *Ricinus communis*. Gaben 20,0—30,0, mit aromatischen Tees, schwarzem Kaffee, Bier u. dergl. als Geschmackscoarregientien.

2. Gruppe des Jalapins und Elaterins.

In zahlreichen Arten der Gattungen *Convolvulus* und *Ipomea* kommen verschiedene, aber einander sehr nahe stehende harzartige, stickstofffreie Säureanhydride vor, von welchen die abführende Wirkung dieser Drogen abhängt. Das Jalapin ist in einer besonderen Jalapenart enthalten, während der entsprechende Bestandteil der gewöhnlichen Jalapenknollen *Convolvulin* genannt wird. In dem Scammoniumharz findet sich das Scammonin. Sie werden durch Erhitzen mit Alkalilösungen in unwirksame, in Wasser leicht lösliche Säuren umgewandelt.

Das Elaterin, der wirksame Bestandteil der Eselsgurke und des aus letzterer gewonnenen Elateriums, ist ebenfalls ein

1) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 439. 1898.

2) Jacoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 28. 1901.

in Wasser unlösliches Säureanhydrid, von bitterscharfem Geschmack, das schon in Gaben von 4—5 mg an Menschen stark abführend wirkt.

Jalapin, unter welcher Bezeichnung auch das Convolvulin zu verstehen ist, und Elaterin bleiben im Magen wegen ihrer Unlöslichkeit unverändert und gelangen leicht in den Darm, wo sie nach den Untersuchungen von Buchheim und seinen Schülern Daraszekewicz und Untiedt (1858) bei Anwendung der gewöhnlichen Gaben von den Darmflüssigkeiten, insbesondere von der Galle, gerade so weit gelöst werden, daß sie ihre erregende Wirkung auf die Darmwand entfalten können. Auch die Wirkung anderer Abführmittel wird durch die Galle begünstigt (Stadelmann¹⁾).

Das in den Coloquinthen enthaltene, schwer kristallisierbare, in Wasser lösliche Glykosid Colocynthin erzeugt im reinen Zustande nicht unter allen Umständen Durchfälle. Es bedarf daher anscheinend der Gegenwart colloïdaler Stoffe, wie sie sich in den Coloquinthen und ihrem Extract finden, um seine sichere Überführung in den Darm zu vermitteln. Größere Gaben dieses Abführmittels verursachen leicht Magen- und Darmentzündung.

Von den beiden von Podwyssotzki²⁾ dargestellten und von ihm genauer pharmakologisch untersuchten wirksamen Bestandteilen eines neueren Abführmittels, des Podophyllins, ist das Podophyllotoxin, wenig und das Pikropodophyllin gar nicht in Wasser löslich. Beide sind stickstofffrei, kristallisierbar und gehören wahrscheinlich, wie Euphorbin, Jalapin und Elaterin, zu den Säureanhydriden. Nach Kürsten³⁾ hat das Podophyllotoxin die Zusammensetzung $C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O$. Durch Erhitzen mit Alkalien entsteht aus ihm das isomere Pikropodophyllin.

Das Podophyllotoxin erzeugt auch bei subcutaner Einspritzung heftige Durchfälle, außerdem Erbrechen und Lähmungs Zustände des centralen Nervensystems. An Katzen erfolgt der Tod schon nach 1—5 mg des Podophyllotoxins. Im Darmkanal ist auch bei subcutaner Application die Schleimhaut insbesondere des Duodenums stark gerötet und unterhalb des letzteren mit

1) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37**. 352. 1896.

2) Podwyssotzki, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 29. 1880.

3) Kürsten, Arch. d. Pharmacie **229**. 220. 1891.

Pseudomembranen bedeckt, so daß dieser Befund Ähnlichkeit mit dem bei Arsenikvergiftung hat (Neuberger¹⁾)).

1. *Tubera Jalapae*, Jalapenknollen; Wurzelknollen von *Ipomea* (*Exogonium*) *Purga*. Wirksamer Bestandteil *Convolvulin*.

2. *Resina Jalapae*, Jalapenharz; durch Ausziehen der Jalapenknollen mit Weingeist gewonnen. Es besteht zum großen Teil aus *Convolvulin*. Gaben 0,03–0,20 in Pillen, meist mit anderen Abführmitteln, besonders mit Aloë und Rhabarber.

3. *Sapo jalapinus*. Jalapenharz 1, medicinische Seife 1; trockenes Pulver. Gaben 0,1–0,3.

4. *Pilulae Jalapae*. Jalapenseife 3, Jalapenpulver 1; Pillen von 0,1 Gewicht. Gaben 2–6 Stück.

*5. Das *Elaterium anglicum*, der in Wasser unlösliche Anteil des Saftes der Eselsgurke, von *Momordica Elaterium*, findet sich in der deutschen Pharmakopoe nicht, ist aber ganz zweckmäßig. Gaben 0,01–0,10.

6. *Fructus Colocynthis*, Coloquinthen; die geschälte kürbisartige Frucht von *Citrullus Colocynthis*. Wirksamer Bestandteil ist das in Wasser lösliche (1:8), sehr bitter schmeckende Glykosid *Colocynthin*. Gaben 0,01–0,1–0,3!, täglich 1,0!, in Pulvern, Pillen oder Abkochung.

7. *Extractum Colocynthis*; mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,01–0,05!, täglich bis 0,15!

8. *Tinctura Colocynthis*. Coloquinthen 1, Weingeist 10. Gaben 5–10 Tropfen bis 1,5!, täglich bis 5,0!

9. *Podophyllum*, *Podophyllin*; der in Wasser unlösliche Anteil (Resinoid) aus dem weingeistigen Extract von *Podophyllum peltatum*. Wirksame Bestandteile *Podophyllotoxin* und *Pikropodophyllin*. Gaben 0,02–0,10!, täglich 0,30!, in Pillen.

3. Gruppe des Chrysarobins und Cathartins.

Zu dieser Gruppe gehören von Abführmitteln *Senna*, *Rhabarber*, *Faulbaumrinde* und *Aloë*, denen sich wohl auch das *Gutti* anschließt. In diesen Drogen finden sich verschiedene Anthracen-, speciell Anthrachinonderivate, teils für sich teils mit Kohlenhydraten zu Glykosiden verbunden. Das Chrysarobin, welches durch Oxydation in Chrysophansäure übergeht, bildet den Hauptbestandteil des sogenannten Goapulvers, läßt sich aber auch in der *Senna* nachweisen (1885).

Das Glykosid der *Sennesblätter* ist das völlig colloïdale, in Wasser sehr leicht lösliche, stickstofffreie Cathartin oder die Cathartinsäure, die leicht zersetzlich ist und bei der Spaltung gelb gefärbte Anthrachinonderivate liefert.

1) Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 28. 32. 1890.

Nachdem zuerst festgestellt war, daß in der Senna eine im freien Zustande in Wasser und auch in wäßrigem Alkohol lösliche, wirksame Substanz von saurem Charakter, an Calcium oder Magnesium gebunden, enthalten ist (Buchheim und seine Schüler Tundermann, 1856; Sawicki, 1857; Baumbach, 1857; Fudakowsky, 1859), welche Baumbach **Cathartinsäure** nannte, erkannte Kubly (1865) dann ihre glykosidische Natur, hielt sie aber für stickstoff- und schwefelhaltig.¹⁾ Stockman²⁾ endlich zeigte, daß sie weder Stickstoff noch Schwefel enthält. Schließlich konnten in der 2. Auflage dieses Grundrisses (1888) unsere Kenntnisse der Senna, Rhabarber, Faulbaumrinde und Aloë dahin zusammengefaßt werden, daß die wirksamen Bestandteile dieser Abführmittel Anthracenderivate sind, deren Wirkung aber nur dann eine ganz sichere ist, wenn sie, wie in einem Sennaaußguß, zusammen mit Pflanzenschleim oder gummiartigen colloidalen Stoffen sowie mit den in der Senna in reichlicher Menge enthaltenen Magnesiumverbindungen in den Darm gelangen.

Das Cathartin oder ähnliche colloïdale, säureartige Glykoside finden sich auch in der **Rhabarberwurzel** und der **Faulbaumrinde**. Die letztere enthält außerdem das kristallisierbare Glykosid Frangulin, welches durch Säuren in das, Emodin (Frangulinsäure) genannte, Trioxymethylanthrachinon und Rhamnose gespalten wird (Schwabe³⁾).

In der frischen Faulbaumrinde läßt sich das Frangulin nicht nachweisen; es entsteht daher wahrscheinlich aus dem colloïdalen Glykosid. In den drei letztgenannten Drogen, namentlich reichlich in der Rhabarberwurzel, finden sich auch noch andere Anthrachinonabkömmlinge, die vielleicht alle einfache oder intermediäre Spaltungsprodukte der Cathartinsäure oder anderer Glykoside sind. Ähnlichen Bestandteilen verdankt die, *Cascara sagrada* genannte, amerikanische Faulbaumrinde von *Rhamnus Purshiana* ihre abführende Wirkung, die ohne Kolikschmerzen oder andere unangenehme Erscheinungen einzutreten pflegt, weil das in den Handel gebrachte Extract frei von Gerbsäuren, d. h. adstringierend wirkenden Verbindungen, ist.

Die wirksamen Bestandteile der **Aloë** sind die **Aloïne**. Das Aloïn der Barbados-Leberaloë ist ein eigenartiges, in Wasser lösliches, stickstofffreies, kristallinisches Anthracenderivat von gelber Farbe. Verschieden davon ist das in Wasser fast unlösliche, ebenfalls gut kristallisierende Nataloïn der Natal-Leberaloë. Diese Aloësorten, namentlich aber die sogenannte Aloë lucida, bestehen zum Teil aus einer in Wasser

1) Vergl. Buchheim, Arch. d. Heilk. **13**. 29. 1872.

2) Stockman, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 117. 1885.

3) Schwabe, Über die chem. Bestandt. von Cortex Frangulae und Cascara sagrada. A. d. pharmakol. Institut. zu Leipzig. Diss. Berlin 1888.

löslichen, harzartigen Masse, welche sehr wirksam ist und amorphes Aloin zu sein scheint.

Das reine **Guttiharz** oder die Gambogiasäure gehört wahrscheinlich nicht zu den Anthracenabkömmlingen, schließt sich aber in pharmakologischer Hinsicht diesen am nächsten an.

Die einfachen Anthrachinonderivate wirken an allen Applicationsstellen reizend und entzündungserregend. Man hat deshalb das Chrysarobin, dem diese Wirkung in höherem Grade zukommt, wie den Teer gegen Hautkrankheiten angewandt. Wahrscheinlich wirkt es gleichzeitig auch adstringierend und antiseptisch.

Im **Darm** erzeugen alle diese Stoffe, auch die genannten Glykoside, die an den äußeren Applicationsstellen sich indifferent verhalten, verstärkte peristaltische Bewegungen und wirken deshalb abführend. Selbst das Chrysarobin hat man für diesen Zweck anzuwenden versucht. Doch reizt es in abführenden Gaben den Magen zu stark. Die Chrysophansäure führt nicht regelmäßig Stuhlentleerungen herbei, weil sie leicht resorbiert wird. Von den reinen Substanzen wirken prompt abführend das Frangulin (Buchheim und Samelson, 1858¹) und das Cathartin (Stockman²) sowie das noch nicht rein dargestellte Rhamnocathartin oder die Frangulasäure³), die nicht mit der Frangulinsäure (Emodin) verwechselt werden darf. Namentlich das Cathartin würde sich auch für die praktische Anwendung eignen. In einem Sennaaufluß wird die Wirkung solcher Anthrachinonderivate, wie bereits oben angedeutet, noch wesentlich dadurch unterstützt und gesichert, daß in jenem reichliche Mengen schleim- oder gummiartiger Stoffe und durch Alkalicarbonate nicht fällbare Magnesiumverbindungen enthalten sind. Dadurch wird der Übergang des Cathartins und der übrigen Anthrachinonderivate in die tieferen Teile des Darms wesentlich begünstigt und die Wirkung unter allen Umständen sicher gestellt. Daher ist die Senna ein sehr zuverlässiges Abführmittel, wenn es darauf ankommt, ein oder das andere Mal gründliche Entleerungen des Darms herbeizuführen.

1) Vergl. Buchheim, Arch. d. Heilk. 13. 36. 1872.

2) a. a. O. oben S. 384.

3) Vergl. Baeumker, Experim. Beiträge zur Kenntniß der Wirkung der Frangularinde. Göttinger Diss. Meppen 1880.

Die Glykoside der Anthrachinonderivate gelangen auch ohne die Hilfe der colloidalen Stoffe leichter tiefer hinunter in den Darm als die nicht glykosidischen Verbindungen und sind daher wirksamer als die letzteren.

Nach der Einspritzung eines Sennaaufgusses in das Blut von Tieren hat man ebenfalls Durchfälle auftreten sehen. Vielleicht wirkt daher das Cathartin auch erregend auf die motorischen Ganglien des Darms oder seine Spaltungsprodukte werden in den letzteren ausgeschieden. An Kaninchen ließen sich durch die reine Substanz bei dieser Anwendungsweise allerdings keine Durchfälle erzielen. Jedenfalls verursacht die Senna am wenigsten leicht eine entzündliche Reizung des Darms und kann daher die ausgedehnteste Anwendung finden, auch in solchen Zuständen, in denen jede Darmreizung vermieden werden muß. Ihre Wirkung ist unabhängig von der Anwesenheit von Galle im Darm (Buchheim und Baumbach, 1858) und sie eignet sich deshalb auch als Abführmittel bei Verschuß des Gallenausführungsganges.

Das kristallisierbare Aloin ist an sich wenig wirksam. Es entsteht aber aus ihm, anscheinend auch im Darm, durch Zersetzung jene oben erwähnte amorphe Modification, die sich in allen Aloësorten, namentlich in der Aloë lucida, schon vorgebildet findet und die Wirkung allein zu bedingen scheint. Bei der letzteren spielt auch die Galle eine bisher noch nicht aufgeklärte Rolle. Wenigstens wirkte Aloë für sich in Form von Klystieren nicht anders als lauwarme Flüssigkeiten überhaupt, während nach Zusatz von Ochsen-galle heftige Reizung und Entzündung des Mastdarms sich einstellten (Buchheim und Sokolowski und v. Cube¹⁾). Das in Wasser unlösliche Nataloin wirkt nur in Gegenwart von Alkalien sicher abführend (H. Meyer²⁾).

Auch die Gambogiasäure ist in reinem Zustande weniger wirksam, als die gleiche Menge Gutti (Christison, 1837), weil das Gummi, welches fast den vierten Teil der Droge ausmacht, sowohl die Emulsionierung des Harzes befördert (Buchheim³⁾), als auch in der wiederholt angegebenen Weise

1) v. Cube, Disquisitiones pharmacologicae de Aloë. Diss. Dorpat 1859.

2) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 186. 1891.

3) Buchheim, Beiträge zur Arzneimittellehre. S. 24. Leipzig 1849.

als Colloid den Übergang der in Wasser ein wenig löslichen Gambogiasäure in den Darm begünstigt. Ihr Natriumsalz verursacht bei subcutaner Injection phlegmonöse Entzündung.

Chrysophansäure, Chrysarobin und Aloin werden ziemlich leicht resorbiert. Das Chrysarobin wird wenigstens zum Teil zu Chrysophansäure oxydiert und diese geht unverändert in den Harn über, der infolgedessen nach dem Gebrauch von Senna und Rhabarber auf Zusatz von Alkalien rot wird. Bei der Ausscheidung entsteht besonders nach Aloin leicht Nierenreizung und Nephritis, an der hauptsächlich die Epithelien der Harnkanälchen durch nekrotischen Zerfall und das Stroma der Rinde beteiligt sind (vergl. Mürset¹⁾).

Man hat auch den Versuch gemacht, künstlich dargestellte Anthrachinonderivate als Abführmittel anzuwenden. Solche sind das Exodin und das Purgatin (Purgatol), die aber an Sicherheit der Wirkung die natürlichen Abführmittel dieser Gruppe nicht erreichen. Die Beobachtung v. Vámosssys (1903), daß das Phenolphthalein, welches zur Denaturierung von Tresterweinen verwendet wurde, abführend wirkt, ohne gleichzeitig Koliken und Tenesmen zu verursachen, gab Veranlassung, es unter dem Namen Purgin als Abführmittel anzuwenden. Da es aber durch Alkalien eine tief rote Färbung annimmt, so werden auch die Leib- und Bettwäچه und der Harn der betreffenden Personen zuweilen rot gefärbt.

1. **Folia Sennae**, Sennesblätter; Fiederblättchen von *Cassia angustifolia* (indische Sorte). Die Blätter von *C. acutifolia* (alexandrinische Sorte) sind mit den Blättchen von *Cynanchum Arghel* untermischt und werden von der Pharmakopoe nicht zugelassen. Wirksame Bestandteile vergl. oben S. 384. Gaben 0,5–4,0, als Aufguß.

Die durch Ausziehen mit Alkohol von den unangenehm bitterlich und kratzend schmeckenden Bestandteilen befreiten Sennesblätter (**Folia Sennae spiritu extracta**) fehlen in der Pharmakopoe, obgleich sie sehr zweckmäßig sind.

2. **Species laxantes**, abführender Tee, St. Germain-Tee. Sennesblätter 16, Fliederblüten 10, Fenchel 5, Anis 5, Weinstein 2,5, Weinsäure 1,5. Gaben 5,0–15,0 auf 100 Aufguß, stündlich 1–2 Eßlöffel.

3. **Infusum Sennae compositum**, Wiener Trank. Sennesblätter 50, heißes Wasser 450; der Colatur werden zugesetzt Seignettesalz 50, Natriumcarbonat 1, Manna 100. Eßlöffelweise bis Stuhlentleerung eintritt.

1) Mürset, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 310. 1885.

4. *Sirupus Sennae*. Aus Sennesblätter 10, Fenchel 1, Zucker 65 auf 100 Sirup bereitet. Gaben bei Kindern teelöffelweise.

Der *Sirupus Sennae cum Manna* wird beim Dispensieren aus gleichen Teilen *Sirupus Sennae* und *Sirupus Mannae* zusammengesetzt. Bei Kindern teelöffelweise.

5. *Electuarium e Senna*, Sennalatwerge. Sennesblätter 1, weißer Sirup 4, gereinigtes Tamarindenmus 5. Gaben 1—2 Teelöffel.

6. *Pulvis Liquiritiae compositus*, Brustpulver. Zucker 50, Sennesblätter 15, Süßholz 15, Fenchel 10, gereinigter Schwefel 10. Ganz irrationell, weil der Schwefel in dieser Combination gar keinen Sinn hat.

7. *Radix Rhei*, Rhabarber; die geschälten Rhizome von Rheumarten Hochasiens, vorzüglich von *R. officinale* und *R. palmatum*. Wirksame Bestandteile vergl. oben S. 384. Gaben 0,1—0,5; als Abführmittel 0,5—1,0, in Pulvern, Pillen und Aufgüssen.

8. *Extractum Rhei*. Mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,2—0,8.

9. *Extractum Rhei compositum*. Rhabarberextract 6, Aloëextract 2, Jalapenharz 1, medicinische Seife 4. Gaben 0,2—0,3, in Pillen.

10. *Sirupus Rhei*. Rhabarber 10, Zimmtwasser 20, Kaliumcarbonat 1, Borax 1, Zucker 120 auf 200 Sirup.

11. *Tinctura Rhei aquosa*. Rhabarber 10, Borax 1, Kaliumcarbonat 1, Wasser 90, Weingeist 9; auf 85 der erhaltenen Colatur 15 Zimtwasser. Veraltet! Hat höchstens die Bedeutung eines „arzneilich“ schmeckenden Mittels.

12. *Tinctura Rhei vinosa*. Rhabarber 8, Pomeranzenschalen 2, Cardamomen 1, Xereswein 100; in 7 Filtrat wird 1 Zucker aufgelöst. Hat nur die Bedeutung einer aromatischen Tinctur.

13. *Pulvis Magnesiae cum Rheo*, Kinderpulver. Rhabarber 15, Magnesiumcarbonat 50, Fenchelölzucker 35. Gaben messerspitzen- bis teelöffelweise.

14. *Cortex Frangulae*, Faulbaumrinde; von *Rhamnus Frangula*. Wirksame Bestandteile vergl. oben S. 384. Enthält viel Gerbsäure und macht daher leicht Kolikschmerzen. In der Armenpraxis viel gebraucht. Gaben 15,0—30,0 als Abkochung.

15. *Extractum Frangulae fluidum*. 100 Faulbaumrinde auf 100 Fluidextract. Gaben eßlöffelweise.

16. *Fructus Rhamni catharticae*, Samen *Spinae cervinae*, Kreuzdornbeeren; von *Rhamnus cathartica*. Wirksame Bestandteile ähnlich oder identisch mit denen der Faulbaumrinde. 17. *Sirupus Rhamni catharticae*. Saft der frischen Kreuzdornbeeren 35, Zucker 65 auf 100 Sirup, welcher violett ist.

18. Aloë, Aloë; der eingekochte Saft der Blätter verschiedener Aloëarten des Caplandes. Aus dem kristallisierbaren Aloëin entsteht die wirksamere amorphe Modification durch Umwandlung im Darmkanal und durch Erhitzen mit Wasser. Gaben 0,1—0,3, in Pillen.

19. **Extractum Aloës.** Aloë 1 in 5 Wasser gelöst, und die klare Lösung eingedampft. Gaben wie bei Aloë.

20. **Tinctura Aloës.** Aloë 1, Weingeist 5.

21. **Tinctura Aloës composita.** Enzianwurzel, Rhabarber, Zitwerwurzel, Safran je 1, Aloë 6, verd. Weingeist 200. Gehört eigentlich zu den bitteren Mitteln. Gaben $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel.

22. **Pilulae aloëticae ferratae.** Entwässertes Ferrosulfat und Aloë je 1, mit Weingeist zu Pillen von 0,1 verarbeitet. Das Ferrosulfat soll die Wirksamkeit erhöhen.

23. **Gutti, Gummigutt;** das Gummiharz der *Garcinia Morella* (*Garcinia Hanburyi*, *Hebradendron gambogioides*). Es besteht aus 72% der gelben, sich mit Alkalien zu roten Salzen verbindenden Gambogiasäure, 23% Gummi und 5% Wasser. Gaben 0,01—0,15—0,3!, täglich bis 1,0!, in Pillen oder Emulsionen.

Crysarobinum, Chrysarobin; aus dem in den Höhlungen der Stämme von *Andira Araroba* ausgeschiedenen Sekret. Anwendung gegen Hautkrankheiten in Form von Salben (1:10).

IX. Mittel gegen Darmparasiten, Anthelminthica.

Die zur Abtreibung von Darmparasiten verwendeten Mittel, welche eigentlich zu den Desinfektionsmitteln zu rechnen sind, müssen inbezug auf den Übergang aus dem Magen in den Darm ähnliche Verhältnisse bieten, wie die Abführmittel, d. h. sie sollen schwer resorbiert werden.

Im Darm angekommen haben sie nicht wie die Abführmittel die Aufgabe, verstärkte peristaltische Bewegungen zu erzeugen, sondern sind dazu bestimmt, auf Bandwürmer, Spulwürmer und andere Parasiten derartig einzuwirken, daß diese entweder getötet oder krank gemacht oder einfach in den unteren Teil des Darms getrieben werden. In beiden Fällen kann dann ihre Entleerung durch Abführmittel leicht erfolgen.

Diesen Anforderungen entsprechen einigermaßen auch flüchtige Substanzen, indem deren Dämpfe sich leicht bis in den Darm hinein verbreiten und die Parasiten gleichsam vor sich her in die tieferen Teile des letzteren treiben. So erklären sich die Erfolge, die man von der in Amerika versuchten Anwendung des Chloroforms als Bandwurmmittel gesehen hat.

Bei der Abtreibung der Bandwürmer müssen besondere Regeln eingehalten werden, wenn die Kur gelingen soll. Es kommt darauf an, die Zeit zu wählen, in der Glieder der *Taenia* mit den Fäces abgehen, ferner durch eine geeignete

Diät die Menge des Darminhalts zu verringern, sodann das Bandwurmmittel zu verabreichen und schließlich rechtzeitig ein Abführmittel von passender Stärke folgen zu lassen, so daß in kurzer Zeit zwar reichliche Stühle eintreten, ohne daß diese indeß eine zu flüssige, wäßrige Beschaffenheit annehmen. Die Ausführung dieser Regeln erfordert einige Übung, und dadurch erklären sich die Erfolge, die zuweilen einzelne „Bandwurmdoctoren“ auf diesem Gebiete erzielen.

Von den eigentlichen Anthelminthica ist nicht jedes bei allen Parasiten wirksam. Selbst die einzelnen Bandwurmartarten verhalten sich gegen das gleiche Mittel verschieden.

Das ätherische Extract der **Farnwurzel** wird mit Vorliebe gegen den *Bothriocephalus latus* gebraucht und scheint gegen *Taenia* weniger wirksam zu sein. Das Extract soll aus dem Rhizom von *Aspidium Filix mas* hergestellt werden. Doch finden dazu hier und da auch *Athyrium Filix femina* und *Aspidium spinulosum* Verwendung (Hausmann¹⁾).

Aus den im Handel vorkommenden Extracten und direkt aus dem Rhizom verschiedener Farne hat man in den letzten Jahren eine Reihe stickstofffreier, wirksamer Bestandteile von phenolartigem Charakter isoliert, deren chemische Zusammensetzung zum Teil auch schon ermittelt ist.

Die **Filixsäure** findet sich in dem Rhizom von *Aspidium Filix mas* und *Athyrium Filix femina*, nicht aber in dem Rhizom von *Aspidium spinulosum* (Hausmann) und bildet eine kristallinische und amorphe Form.

Die kristallisierte Filixsäure oder das Filicin, $C_{35}H_{38}O_{12}$, (Poulsson²); Boehm³)) bildet gelbliche, in Wasser unlösliche, in kaltem Alkohol kaum lösliche Blättchen. Bei längerem Kochen mit Alkohol spaltet sich Albaspidin ab, welches mit dem Filicinsäurebutanon in eigenartiger Weise das Molecül der Filixsäure aufbaut. Bei der Spaltung mit Natronlauge und Zink entstehen dann Phloroglucin sowie verschiedene Methylphloroglucine und Filicinsäurebutanon, aus diesem schließlich Filicinsäure und aus dem ganzen Molecül der Filixsäure zusammen 3 Molecüle Buttersäure (Boehm⁴)).

1) Hausmann, Arch. d. Pharmacie. **237**. 544. 1899.

2) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **29**. 1. 1891.

3) Boehm, Ann. d. Chemie. **318**. 294. 1901.

4) Boehm, Ann. d. Chemie. **302**. 171. 1898; **318**. 230. 1901.

Die amorphe Filixsäure, $C_{35}H_{40}O_{13}$ (Poulsson), löst sich nicht in Wasser, leicht in Alkalien. Beim Erhitzen ihrer concentrirten ätherischen Lösung zum Sieden geht sie in die kristallisierte Filixsäure (Filicin) über, welche nach Poulsson das Lacton der amorphen Modification ist. Dieses Lacton wird durch Alkalien leicht wieder in die Säure umgewandelt.

An Fröschen lähmt die amorphe Filixsäure das Centralnervensystem, das Herz und die Skelettmuskulatur.

An Kaninchen verursacht sie bei der innerlichen Dargreichung von durchschnittlich 0,5 g entzündliche Zustände des Magens und Darmkanals und führt binnen 1—2 Tagen den Tod unter tetanischen Krämpfen durch gleichzeitige Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens herbei. Bei der Injection in das Blut sind für eine tödliche Vergiftung schon Gaben von 0,1 g ausreichend.

Die kristallisierte Filixsäure (Filicin) ist ganz unwirksam (Poulsson) und vermag auch Bandwürmer nicht abzutreiben (Buchheim und Rulle¹⁾). Dagegen fand Rulle die aus dem wäßrig-ammoniakalischen Auszug des Filixextractes mit Salzsäure gefällte amorphe „unreine Filixsäure“ bei Bandwurmkuren sehr wirksam. Ein ähnliches wirksames Präparat wird gegenwärtig unter dem Namen Filmaron in den Handel gebracht.²⁾

Nicht selten hat man selbst nach den gewöhnlichen arznei-lichen Gaben des Filixextractes **Vergiftungen an Menschen** beobachtet³⁾ und in einzelnen Fällen den Tod eintreten sehen. Unter den Vergiftungssymptomen stellen sich zuerst Reizungserscheinungen seitens des Magens und Darmkanals ein, bestehend in Erbrechen und zuweilen Leibschmerzen. Bald gesellen sich Lähmungszustände des Centralnervensystems, Herzklopfen und wohl auch Herzschwäche hinzu, die sich durch Schwindel, Benommenheit, Ohnmachten, Somnolenz und Sopor kund geben und unter Zuckungen und ausgesprochenen Krämpfen zum Tode führen. Bei langsam verlaufenden Vergiftungen und bei der Erholung kommen Sehstörungen und vorübergehende oder selbst bleibende Blindheit vor.⁴⁾

1) Rulle, Ein Beitrag zur Kenntniß einiger Bandwurmmittel. Diss. Dorpat. 1867.

2) Jaquet, Therapeut. Monatshefte. August 1904; Kraft, Arch. der Pharmacie. **242**. 489. 1904.

3) Die Literatur über Vergiftungen mit Filixextract bei Sidler-Huguenin, Correspondenzbl. für Schweizer Ärzte. 1898. Nr. 17.

4) Vergl. Stuelp, Ein Beitrag zur Wirkungsweise des Filixextracts auf das Sehorgan. Arch. f. Augenheilk. **51**. 189. 1904. Literatur.

Von den Stoffen der Filixgruppe und ihren Spaltungsprodukten sind noch die folgenden bemerkenswert.

1. Filicinsäure, $C_8H_{10}O_3$, ist Dimethyldioxy-cyclohexadienon (Dimethyldioxyketobenzol). Sie entsteht bei der Spaltung von Filixsäure, Flavaspidsäure und Aspidin, in welchen sie als Butanon (Methyläthylketon) enthalten ist. Die Filicinsäure ist unwirksam. Das Filicinsäurebutanon dagegen ist als wirksame Componente der Filixsäuregruppe anzusehen, wirkt aber mit geringerer Intensität wie Filixsäure, Flavaspidsäure, Albaspidin und Aspidin (Boehm¹⁾).

2. Aspidinol, $C_{12}H_{16}O_4$; im *Aspidium Filix mas*, *Aspidium spinulosum*, und *Athyrium Filix femina*; kristallinisch; ist Methylphloroglucinmonomethyläther-n-butanon; unwirksam (Boehm²⁾).

3. Aspidinin; aus Filixextract; farblose, in Alkalien lösliche Kristalle. Wirksame Gaben an Fröschen 1—2 mg; allgemeine Lähmung, schwache Krämpfe, Herzlähmung (Boehm³⁾).

4. α - u. β - Flavaspidsäure, $C_{24}H_{28}O_8$, wird aus je 1 Molec. Filicinsäure- und Methylphloroglucinbutanon aufgebaut. Aus Filixextract; gelbe Prismen. Schwach wirksam; 10 mg am Frosch erst nach längerer Zeit tödlich; Lähmung mit schwachen Reizerscheinungen (Boehm⁴⁾).

5. Albaspidin, $C_{25}H_{32}O_8$, wird aus zwei Molec. Filicinsäurebutanon gebildet; im Filixextract, durch Spaltung aus Filixsäure. An Fröschen durch 4—5 mg wie durch Filixsäure Lähmung ohne Krämpfe (Boehm⁵⁾).

6. Aspidin, $C_{25}H_{32}O_8$, aus Aspidinol und Filicinsäurebutanon aufgebaut. Enthalten im Filixextract, welches nicht oder nicht ausschließlich aus *Aspidium filix mas*, sondern wahrscheinlich aus *Aspidium spinulosum* dargestellt war. Gelbe Nadeln.

An Fröschen verursachen 1—3 mg Aspidin Krämpfe, Lähmung des Centralnervensystems und später auch des Herzens und der Muskeln. Kaninchen gehen bei der Injection von 20—25 mg in das Blut unter Krämpfen und allgemeiner Lähmung an Respirationsstillstand zugrunde (Boehm⁶⁾).

Straub⁷⁾ untersuchte die Wirkung verschiedener Filixsubstanzen auf Frochmuskeln, indem er den natürlichen Querschnitt (tibiale Ende

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 54. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **307**. 249. 1899; **318**. 230. 1901.

2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 48. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **318**. 245. 1901.

3) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 47. 1896.

4) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 44. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **318**. 253. 1901; **329**. 310. 1903.

5) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 42. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **318**. 301. 1901.

6) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 37. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **302**. 171. 1898; **329**. 321. 1903.

7) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 1. 1902.

des Sartorius) des ausgeschnittenen, stromlosen Muskels in die zu prüfende Lösung eintauchte. Dabei entstand unabhängig von den Versuchsbedingungen nur durch die Wirkung der Filixsubstanzen ein Demarkationsstrom als meßbarer Ausdruck der Potentialdifferenz zwischen dem vergifteten Querschnitt und dem normalen, lebenden Muskelfaserinhalt. Unwirksam erwiesen sich die Phloroglucine und die Filicinsäure, wirksam in der folgenden Reihenfolge nach zunehmender Giftigkeit: Filicinsäurebutanon, Aspidinol, Flavaspidsäure, Albaspidin, Filixsäure.

Poulsson ¹⁾ isolierte aus *Aspidium* (*Polystichum*) *spinulosum* die folgenden kristallinen Substanzen, deren Identifizierung mit den von Boehm beschriebenen Stoffen vorläufig nicht sicher durchführbar ist.

1. Polystichin, $C_{22}H_{24}O_9$, gelbe Polystichumsäure; vielleicht identisch mit dem Aspidin. An Fröschen Lähmung und Krämpfe; Muskeln und Herz beim Eintritt des Todes nicht gelähmt.

2. Polystichinin, $C_{18}H_{22}O_8$, farblose Tafeln; Säure. Lähmung, Krämpfe, auch teilweise Lähmung der Muskulatur. Stimmt bis auf die Zusammensetzung mit dem Aspidinin überein.

3. Polystichalbin, $C_{22}H_{26}O_9$, weiße Polystichumsäure; Nadeln. Wirkt wie Polystichin.

4. Polystichocitrin, $C_{15}H_{22}O_9$; citronengelbe Blättchen. An Fröschen 2–3 mg tödlich; Lähmung, schwache Krampferscheinungen. An Kaninchen Lähmung.

Das Flavopannin und Albopannin, die den vorstehenden gelben und farblosen Stoffen entsprechen und in dem *Aspidium athamanticum* des Caplandes enthalten sind, rufen in Gaben von 3–5 mg an Fröschen vorwiegend Herz- und Muskellähmung hervor (Heffter²⁾).

Die **Granatrinde** erweist sich hauptsächlich gegen *Taenia solium* wirksam. Sie wird in Form einer wäßrigen Abkochung gebraucht, welche bedeutende Mengen von Gerbsäure enthält und deshalb leicht Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle verursacht. Zu diesen Magen- und Darmerscheinungen gesellen sich bei stärkeren Vergiftungen Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Betäubung, krampfartiges Zittern in den Gliedern und selbst ausgesprochene Convulsionen.

Als wirksamer Bestandteil, von dem auch diese Gehirnsymptome abhängen, wird das von Tanret (1878) beschriebene, in der Granatrinde neben anderen ähnlichen Basen enthaltene, **Pelletierin**, $C_9H_{15}NO$, genannte, Alkaloid angesehen. Doch sind bisher nur die unter diesem Namen in den Handel gebrachten

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 97. 1895; **41**. 246. 1898.

2) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 458. 1897.

Präparate pharmakologisch untersucht worden und haben hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkungsweise nicht annähernd eine Übereinstimmung gezeigt. Während v. Schroeder¹⁾ mit einem Pelletierin experimentierte, das selbst bei der Einspritzung in das Blut erst in Gaben von 0,3 g den Tod von Kaninchen herbeiführte, betrug die tödlichen Gaben der von Coronedi²⁾ untersuchten Präparate bei gleicher Applicationsweise an Kaninchen für 1 kg Körpergewicht nur 0,012—0,040 g. Die Wirkungen bestehen im allgemeinen in Lähmung der Gebiete des Mittelhirns (Collaps), tetanischen Krämpfen sowie Muskelveränderungen, die denen nach Veratrin gleichen (v. Schroeder, 1884). Doch scheint nach manchen Präparaten im Vergleich zu den Krämpfen die Lähmung in den Vordergrund zu treten.

An Menschen hat man nach 0,4—0,5 g Schwindel- und Schwächegefühl, Nebelsehen, Ameisenkriechen, zuweilen Übelkeit und Wadenkrämpfe beobachtet.

Auf Bandwürmer wirkt das Pelletierin sehr giftig. Ein Zusatz von 10 mg eines seiner Salze zu 100 g einer indifferenten Kochsalzlösung tötet diese Tiere sehr rasch (v. Schroeder, 1884). Das reine oder mit den übrigen Alkaloïden der Granatrinde vermischte Pelletierin ist daher in Gaben von 0,3—0,5 g mit großem Erfolg bei Bandwurmkuren angewendet worden. Vorteilhaft ist nach v. Schroeder die gerbsaure Verbindung, welche nicht so leicht resorbiert wird und daher sicher in die tieferen Teile des Darms gelangt. Das Abführmittel wird 1—2 Stunden später gegeben.

Die **Kosoblüten**, deren wirksamer Bestandteil das amorphe Kosotoxin ist, aus dem das kristallinische, wenigstens an Fröschen unwirksame Kosin entsteht (Leichsenring³⁾), werden gegen beide Bandwurmartten empfohlen, die **Kamala** bei Taenia bevorzugt. Beide Mittel verursachen in größeren Gaben Durchfälle ohne wesentliche Nebenerscheinungen, so daß man insbesondere nach der Anwendung der Kamala die Abführmittel fortlassen kann.

Das **Santonin**, $C_{15}H_{18}O_3$, der wirksame Bestandteil der Wurm-samen, gilt unbestritten als souveränes Mittel gegen Spulwürmer

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **18**. 381. 1884.

2) Coronedi, Lo Sperimentale, Fasc. I. II. 1894; Literatur.

3) Leichsenring, Arch. d. Pharmacie **232**. 50. 1894; Lobeck, ibid.

Die Spulwürmer oder Ascariden leben in einer warmen, schwach alkalischen Kochsalzlösung von 1% in ganz normaler Weise. Wird der Salzlösung ein wenig Santonin zugesetzt, so geraten die Tiere in die lebhafteste Bewegung und machen in manchen Fällen Versuche, über den Rand des Glases zu entkommen (v. Schroeder¹⁾).

Man kann daher annehmen, daß das Santonin die Ascariden nicht tötet, sondern ihnen, wenn es in den Darm gelangt, durch einen noch unbekannten Umstand bloß den Aufenthalt im Dünndarm verleidet, so daß sie in den Dickdarm hinabwandern, wo sie dann meist ohne Abführmittel mit dem Stuhl entleert werden.

Lo Monaco²⁾ ist der Ansicht, daß das Santonin in der Salzsäure des Magensaftes gelöst und aus dieser Lösung durch die Alkalien im Darm in äußerst feiner Verteilung gefällt werde und in diesem Zustande die Ascariden töte. In künstlichen Lösungen, welche das Santonin in dieser Form enthielten, starben die Tiere früher als in Lösungen mit kristallisiertem Santonin.

Das Santonin wirkt in eigenartiger Weise auf das Gehirn und hat bei Kindern zu Vergiftungen Veranlassung gegeben. Unter den Gehirnerscheinungen ist das Gelb- und Violettsehen besonders auffällig. Ersteres tritt leicht schon nach arzneilichen Gaben ein.

Nach 0,5–2,0 g Santonin bei Erwachsenen und 0,1–0,7 g bei Kindern hat man die folgenden Symptome beobachtet, unter denen die Krämpfe die constantesten sind: Benommenheit, Schwindel, Flimmern vor den Augen, auch Geruchs- und Geschmackshallucinationen (E. Rose³⁾), Aphasie (Dunoyer, 1884), Kopfschmerz, Müdigkeit und Schwächegefühl, unangenehme Sensationen in der Magengegend, Übelkeit, Erbrechen. Durchfälle, Zittern der Glieder, convulsivische Zuckungen und Bewegungen in den Gesichts-, Augen- und Kiefermuskeln, zitternde Stimme (Binz, 1877), allgemeine, zuweilen anfangs einseitige (Binz), anfallsweise auftretende Convulsionen, Somnolenz, Sopor, Sistieren der Respiration. Endlich kommen Albuminurie und bei Menschen und Hunden auch Hämaturie vor (Demme, 1891; Jaffé, 1890).

Convulsionen, tetanische Zustände und Atemstillstand bedingen den Charakter der Santoninvergiftung auch bei Säugetieren. An Fröschen geht den Krämpfen Lähmung voraus. Ähnlich wirken verschiedene Isomere und Derivate des Santonins (Coppola⁴⁾).

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 304. 1885.

2) Lo Monaco, Rendiconti della R. Accad. dei Lincei. Classe di scienze fisiche. vol. 5. 1^o sem. p. 433. 1896.

3) Rose, Virchows Arch. **16**. 233. 1859.

4) Coppola, Lo Sperimentale. Luglio e Agosto 1887.

Im Harn tritt nach Santoniningebrauch ein gelber, durch Alkalien rot werdender Farbstoff¹⁾ auf und es findet sich in ihm außerdem ein durch Oxydation und Condensation entstandenes Umwandlungsprodukt des Santonins, das Santogenin, $C_{30}H_{36}O_9$, (Jaffé²⁾).

Wie andere „Krampfgifte“ verursacht auch das Santonin eine Erniedrigung der Körpertemperatur³⁾.

1. **Rhizoma Filicis**, Farnwurzel; das ungeschälte Rhizom samt Blattblasen des *Aspidium Filix mas.* Die wirksamen Bestandteile s. oben S. 391. Die Wurzel enthält auch eine eigenartige Gerbsäure. Gaben 4,0–5,0, im ganzen 15,0–30,0.

2. **Extractum Filicis**; durch Ausziehen der Farnwurzel mit Äther hergestellt. Grünliches, nicht zu dünnes, zuweilen mit weißlichen Körnchen von Filicin durchsetztes Extract. Die Gaben werden sehr verschieden angegeben; 2,0–4,0 und 10,0–15,0 auf 2–3 mal in Pillen und Latwergen zu nehmen; erstere Gaben sind vielleicht bei *Bothriocephalus* schon ausreichend.

3. **Cortex Granati**, Granatrinde; Stamm- und Wurzelrinde von *Punica Granatum*. Neben dem flüchtigen, leicht verharzenden, kristallisierbare Salze bildenden Pelletierin finden sich in der Droge noch andere Basen (Tanret); außerdem viel Gerbsäure. Gaben 30,0 bis 100,0, als Macerationsdecoct in 2 Gaben zu nehmen.

4. **Flores Koso** (Kosso, Kusso), Kosoblüten; die weiblichen Blüten samt Blütenrispen der *Hagenia abessinica*. Gaben 15,0–20,0; 30,0–40,0 (Ziemssen), als Schüttelmixtur, in Oblaten oder Latwergen auf 2 mal zu nehmen.

5. **Kamala**. Kamala; der von den Früchten der *Mallotus philippinensis* (*Rottlera tinctoria*) abgeriebene Überzug (Drüsen). Das Wirksame scheint eine harzartige Masse (Kamalin) zu sein. Gaben 10,0–15,0, als Schüttelmixtur oder Latwerge.

6. **Flores Cinae**, Zitwersamen, Wurmsamen; die noch geschlossenen Blütenköpfchen der turkestanischen Form der *Artemisia maritima* (A. Cina). Enthalten Santonin. Gaben 0,25–4,0.

7. **Santoninum**, Santonin; ist das Anhydrid der Santoninsäure. Sehr wenig in Wasser lösliche Kristalle, die sich am Lichte rasch gelb färben. Gaben 0,3–0,05–0,1!, täglich 0,3!

8. **Trochisci Santonini**, Pastilli Santonini, Santoninpastillen. Sie enthalten je 0,025 Santonin. Gaben 1–2 Stück.

X. Adstringentien.

Alle Substanzen, welche mit den eiweißartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste Verbindungen eingehen, bringen, in kleineren Mengen angewendet, besonders leicht an Schleim-

1) Vergl. G. Hoppe-Seyler, Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 27.

2) Jaffé, Ztschr. f. klin. Med. 17. H. 3 u. 4. 1890.

3) Vergl. Damm, Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung der Santoninpräparate. Diss. Halle a. S. 1899.

häuten Veränderungen der Gewebe hervor, die man als Zusammenziehung der letzteren aufgefaßt und Adstringierung genannt hat. Von dieser adstringierenden Wirkung wird weiter unten in dem Kapitel über die localen Wirkungen der Metallverbindungen ausführlicher die Rede sein. Hier haben wir es speciell mit den Gerbsäuren zu tun, die fast ausschließlich dieser Wirkung wegen in der Therapie eine so große Rolle spielen.

Gruppe der Gerbsäuren.

Die im Pflanzenreich in großer Anzahl allgemein verbreiteten, als Gerbsäuren oder Gerbstoffe bezeichneten Substanzen stimmen trotz mancherlei ziemlich weitgehender chemischer Verschiedenheiten darin fast vollständig miteinander überein, daß sie mit den leimgebenden Gewebsbestandteilen außerordentlich feste Verbindungen (Leder) bilden, sowie Eiweißstoffe, Leim und andere Albuminoide aus ihren Lösungen in Form ähnlicher, aber weniger fester Verbindungen fällen.

Von der Bildung solcher Verbindungen hängt die Adstringierung ab. Die Gerbsäuren rufen letztere in sehr reiner, typischer Form hervor, wenn sie in kleinen Mengen und in Form ihrer verdünnten Lösungen appliciert werden. Im Übermaß angewandt erzeugen sie dagegen an den Schleimhäuten entzündliche Reizung und Ätzung. So wohltätig der Genuß gerbsäurehaltiger Weine in manchen Fällen ist, so leicht kann in anderen durch ihren Mißbrauch Magenkatarrh herbeigeführt werden.

Da alle Gerbsäuren mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen Verbindungen eingehen, so wirken sie in gleicher Weise adstringierend und können ohne Unterschied die gleiche Verwendung finden.

Das Tannin oder die Galläpfelgerbsäure, welche im Handel in genügender Reinheit vorkommt, ist namentlich in solchen Fällen zweckmäßig, in denen sie unmittelbar auf die erkrankte Localität gebracht werden kann. Sie dient daher vorzugsweise für Waschungen der Haut und bei der Behandlung verschiedener Schleimhäute.

Da das Tannin nach der innerlichen Anwendung der gewöhnlichen arzneilichen Gaben sehr rasch an eiweißartige Stoffe gebunden wird, die

sich im Inhalt oder an der Schleimhaut des Magens finden, so kann es in wirksamer Form nicht in den Darm gelangen. Dort wird vielleicht die Eiweißverbindung durch die Alkalien wieder zersetzt, aber dann kann von einer adstringierenden Wirkung vollends nicht die Rede sein, weil das Tannin von dem Alkali festgehalten wird.

Für die Adstringierung im Darmkanal werden an Stelle des Tannins auch verschiedene Verbindungen desselben angewendet, insbesondere das in Wasser unlösliche, aber dennoch adstringierend wirkende, Tannigen genannte, Diacethyltannin (H. Meyer, 1894), sowie eine Eiweißverbindung unter dem Namen Tannalbin (Gottlieb, 1896). Weitere derartige Präparate sind das Tannoform, Tannocol, Tannopin und andere.

Durch Tannigen und Tannalbin sollen bei der Behandlung von Darmkatarrhen die eingedickten Extracte zahlreicher gerbsäurereicher Pflanzen ersetzt werden, wie Catechu, Kino, Ratanhia- und Tormentillwurzelextract, die auch ganz zweckmäßig sind, wenn es darauf ankommt, Gerbsäuren möglichst tief hinunter in den Darmkanal gelangen zu lassen.

Aus diesen Extracten werden die Gerbsäuren, wie man annehmen kann, nur allmählich ausgelaugt und gelangen deshalb leichter unverändert in den Darmkanal. Besonders aber sind es auch in diesem Falle die colloidalen, gummi- und schleimartigen Bestandteile solcher Präparate, welche in der bereits mehrfach erwähnten Weise (vergl. oben S. 335) die Resorption der Gerbsäuren erschweren und ihren Übergang in den Darmkanal begünstigen. Es ist daher ganz empfehlenswert, den Einfluß dieser colloidalen Substanzen dadurch zu verstärken, daß man die gerbsäurehaltigen Mittel mit schleimigen Abkochungen nehmen läßt.

Spiro¹⁾ fand, daß das Tannigen an Hunden in täglichen, 6–9 Tage fortgesetzten Gaben von 8–10 g eine Verminderung der Stickstoff- und Kohlenstoffmenge im Harn bewirkte, während beide im Kot eine Zunahme erfuhren. Dabei war die Gesamtausscheidung des Stickstoffs nur um einen geringen Betrag vermehrt. Auch die Menge des Kotes erfuhr unter dem Einfluß des Tannigens eine Zunahme. Da das Körpergewicht der Tiere sich nicht verminderte, sondern eher etwas zunahm, so scheint es sich nicht um eine verminderte Resorption nutzbarer Nahrungsstoffe gehandelt zu haben.

Die Resorption der Gerbsäuren kann nur in Form der Alkali- oder gelösten Eiweißverbindungen erfolgen. Eine ad-

1) Spiro, Die Wirkung von Darmadstringentien auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 504.

stringierende Wirkung auf innere Organe ist von diesen Verbindungen nicht zu erwarten.

Der Harn enthält nach dem Einnehmen von Tannin die gewöhnlichen Zersetzungsprodukte desselben, Gallussäure und Pyrogallol (Wöhler und Frerichs, 1848). Daneben wurde aber auch von verschiedenen Experimentatoren¹⁾ ein Körper gefunden, welcher Tannin sein könnte, jedenfalls wie dieses Eiweiß und Leim fällt. Nach der Injection von freiem Tannin in den Magen von Hunden enthält der Harn, wie Stockman²⁾ beobachtete, nur geringe Mengen davon in unverändertem Zustande, bedeutend größere dagegen, wenn es zugleich mit Alkalien verabreicht wird, die seine Bindung an Eiweißstoffe im Magen verhindern.

In zahlreichen anderen Fällen konnte nach der Darreichung von Tannin an Menschen und Tieren, an letzteren selbst bei der Einspritzung in das Blut, nichts davon und überhaupt kein leimfällender Körper im Harn nachgewiesen werden. Dagegen traten im letzteren in den Versuchen von Rost³⁾ nach Fütterung mit Tannin und mit Gallussäure gepaarte Schwefelsäuren in vermehrter Menge auf.

Auch nach der Einführung von Hamamelitannin, einer kristallisierbaren Gallusgerbsäure aus der Rinde von *Hamamelis virginiana*, in den Magen von Hunden und Kaninchen fand Straub⁴⁾ nur Gallussäure im Harn. Dagegen konnte er es nach der Einspritzung in das Blut von Kaninchen im Harn auch in unverändertem Zustande nachweisen.

Jedenfalls scheint nach den Resultaten aller Untersuchungen eine adstringierende Wirkung auf innere Organe und namentlich auf die Nieren ausgeschlossen zu sein.

Man unterscheidet Gerbsäuren, welche wie das Tannin bei der trockenen Destillation Pyrogallol geben und mit Eisensalzen schwarzblau gefärbte Verbindungen bilden, und solche, die Brenzcatechin und grüne Eisenverbindungen liefern. Auf die praktische Anwendung hat es keinen Einfluß, ob die in einer Droge enthaltene Gerbsäure der einen oder der anderen Kategorie angehört.

1. **Acidum tannicum**, Galläpfelgerbsäure, Tannin; Anhydrid der Gallussäure. Weißes oder gelbliches, in 1 Wasser, 5 Weingeist und 8 Glycerin lösliches Pulver. Gaben 0,05–0,5, täglich bis 2,0, in schleimigen Mixturen. Äußerlich in den verschiedensten Formen.

1) Vergl. die Literatur bei Rost, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **38**. 346. 1897, und Straub, *ibid.* **42**. 6. 1899.

2) Stockman, Brit. med. Journ. Dec. 1886.

3) Rost, Sitzungsber. d. Ges. z. Förd. d. Naturw. zu Marburg. März 1898. S. 66.

4) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol **42**. 1. 1899.

2. **Gallae**, Galläpfel; die durch die Gallwespe hervorgerufenen Auswüchse an *Quercus lusitanica* und *Q. infectoria*. Sie enthalten 60—70% Tannin.

3. **Tinctura Gallarum**. Galläpfel 1, Weingeist 5.

4. **Cortex Quercus**, Eichenrinde; von *Quercus Robur*. Enthält Eichengerbsäure, welche bei der Zersetzung Eichenrot liefert.

5. **Folia Uvae ursi**, Bärentraubenblätter; von *Arctostaphylos Uva Ursi*. Enthalten Arbutin, Urson und Gerbsäure. Sie haben nach mehrfach übereinstimmenden Angaben diuretische Wirkungen, die nicht von dem Arbutin abhängen (Paschkis, 1884). Gaben täglich 10,0—20,0, als Aufguß.

6. **Catechu**, Catechu; Extract aus *Uncaria Gambir* (*Ourouparia Gambir*), *Acacia Catechu* und *Areca Catechu*. Die Catechugerbsäure ist das Monanhydrid des Catechins. Letzteres fällt Eiweiß, aber nicht Leim. Gaben 0,3—1,0, täglich bis 5,0, in Pulvern und schleimigen Abkochungen.

7. **Tinctura Catechu**. Catechu 1, Weingeist 5.

8. **Radix Ratanhiae**, peruanische Ratanhia; Wurzeläste der *Krmeria triandra*. Enthält die glykosidische Ratanhiagerbsäure. Zweckmäßig ist das in der Pharmakopoe fehlende Extract. Gaben 1,0—2,0, täglich bis 10,0—20,0, als Abkochung mit schleimigen Mitteln.

9. **Tinctura Ratanhiae**. Ratanhiawurzel 1, verd. Weingeist 5.

10. **Folia Juglandis**, Walnußblätter; von *Juglans regia*.

11. **Semen Arecae**, Arecanüsse, Betelnüsse; von *Areca Catechu*. Enthalten neben Gerbsäure das zum Teil muscarinartig wirkende Alkaloid Arecolin (vergl. oben S. 180 u. 186) und werden als Bandwurmmittel empfohlen. Gaben gegen Bandwürmer 5,0—10,0.

Folgende Drogen, welche in der Pharmakopoe nicht aufgeführt sind, können für die gleichen Zwecke wie die vorstehenden gebraucht werden.

1. **Rhizoma Tormentillae**, Tormentillwurzel; von *Potentilla Tormentilla*. Enthält Tormentillgerbsäure. Das Extract ist nicht weniger zweckmäßig wie das Catechu und das Ratanhiaextract. Gaben wie bei Rad. Ratanhiae.

2. **Kino**; der erhärtete Saft aus der Rinde von *Pterocarpus Marsupium*. Gaben wie beim Catechu. 3. **Resina Draconis**, Sanguis Draconis, Drachenblut; aus den Früchten von *Calamus Draco*. Schwach adstringierend. 4. **Lignum campechianum**, Blauholz; von *Hämatoxylon campechianum*. Wirksamer Bestandteil Hämatoxylin, welches Eiweiß und, im Überschuß zugesetzt, auch Leim aus schwach sauren Lösungen fällt.

Endlich sind auch die Weiden-, Ulmen- und Roßkastanienrinde zu nennen.

III. Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel-, Stoffwechsel- und Ätzgifte.

Bei den organischen Nerven-, Muskel- und Ätzgiften sind es die unveränderten Moleküle einer Substanz, z. B. des Strychnins, welche in eigenartiger oder, wie man auch sagt, in spezifischer Weise in Wirksamkeit treten. Die Veränderungen dagegen, welche von den stärkeren Säuren, den Halogenen, den basischen Hydroxyden und ihren Salzen im Organismus hervorgebracht werden, hängen entweder von den allgemeinen physikalischen Eigenschaften der Moleküle und der aus ihnen in Lösungen durch Dissociation entstandenen Atome und Atomgruppen in Ionenform oder von einer spezifischen Wirkung der Dissociationsprodukte oder endlich von gewöhnlichen chemischen Reaktionen zwischen Gewebe und wirksamer Substanz ab.

Ionen sind von Molekülen durch Dissociation abgetrennte, bei der Elektrolyse mit Elektrizität geladene Atome oder Atomgruppen. Die mit positiver Elektrizität geladenen Ionen werden Kationen, die negativ geladenen Anionen genannt. H^+ , Na^+ , Ca^{++} sind mit ein oder zwei Ladungen versehene Kationen, OH^- , Cl^- , SO_4^{--} entsprechende Anionen. Beim Durchleiten des elektrischen Stromes durch verdünnte Salzsäure wird das H^+ -Ion mit positiver Elektrizität geladen und wandert nach der negativen Elektrode, wo es seine positive Elektrizität verliert und in elementarer oder molecularer Form abgeschieden wird, also als H_2 . Umgekehrt wird das Cl^- -Anion mit negativer Elektrizität geladen und wandert in entgegengesetzter Richtung nach der positiven Elektrode, wo es seine negative Elektrizität verliert und als Cl_2 abgeschieden wird.

Die Stärke, mit der Basen Säuren und Säuren Basen zu neutralisieren vermögen, und die Reaktionsgeschwindigkeit hängen von der Leichtigkeit ab, mit der diese Salzbildner in Lösungen Ionen zu bilden im Stande sind, die Basen OH^- -Ionen, die Säuren H^+ -Ionen.

In wäßrigen Lösungen, die hier allein in Betracht kommen, finden sich, durch eine Schicht des Lösungsmittels voneinander getrennt, die Moleküle der Säuren, Basen und Salze teils im unveränderten Zustande, teils in Form von Dissociationsprodukten. Nur in äußerst verdünnten

Lösungen ist die Dissociation oder Ionenbildung nahezu eine vollständige, indem alle Molecüle in dieser Weise zerfallen sind.

Von den **physikalischen** oder, wie man sie auch genannt hat, colligativen **Eigenschaften der löslichen oder gelösten Molecüle** und ihrer nach der Lösung entstehenden Dissociationsprodukte, seien diese Atome oder Atomgruppen, hängen die Vorgänge bei der Diffusion und Osmose, die Wasserentziehung durch lösliche Stoffe, die Erniedrigung des Gefrierpunkts und die Erhöhung des Siedepunkts der Lösungen ab. Alle durch Lösung und Dissociation getrennten Teilchen sind in dieser Beziehung gleichwertig. Die gleiche Anzahl derselben in der Volumeinheit der Lösung der verschiedensten Stoffe bringt denselben osmotischen Druck und dieselbe osmotische Bewegung hervor und erniedrigt den Gefrierpunkt und erhöht den Siedepunkt um die gleichen Beträge.

Von diesem Verhalten der löslichen Stoffe werden ihre allgemeinen Wirkungen auf den Organismus bedingt. Aber obgleich alle löslichen Substanzen, mögen sie organisch oder unorganisch, dissociirbar oder nicht dissociirbar sein, diese atom- und molecular-physikalischen Eigenschaften gemeinsam haben, so ist doch die Zahl solcher, die in pharmakologischer Hinsicht in dieser Weise eine wichtige Rolle spielen, nur eine sehr beschränkte. Ausgeschlossen sind, mit Ausnahme des Harnstoffs, fast alle organischen Verbindungen, weil sie entweder schon in sehr kleinen Mengen giftig sind, so daß ihre allgemeinen Eigenschaften quantitativ nicht in Betracht kommen, oder weil sie, wie die Zuckerarten, nach ihrer Resorption durch Verbrennung zu existieren aufhören oder endlich, wie das arabische Gummi und das Glykogen, eine colloïdale Beschaffenheit und ein hohes Moleculargewicht haben, so daß in ihren Lösungen die in Rede stehenden kleinsten Teilchen nur in geringer Menge enthalten sind. Auch unter den unorganischen Verbindungen kommen nur die neutralen Salze der Alkalimetalle, die keine stärkere selbständige Wirkung auf Nerven, Muskeln und andere Organe ausüben, in dieser Richtung zur vollen Bedeutung. Man kann deshalb diese von den molecular-physikalischen Eigenschaften abhängige Wirkung schlechtweg Salzwirkung nennen. Wie sie von den Resorptionsverhältnissen der einzelnen Salze beeinflusst und räumlich eingeschränkt wird, davon wird weiter unten die Rede sein.

Die physiologische und pharmakologische Bedeutung der Dissociationsvorgänge im Organismus beruht aber nicht bloß darauf, daß durch die letzteren die Zahl der physikalisch wirkenden Teilchen vergrößert wird, sondern ist eine noch weiter gehende. Die Dissociation ermöglicht zahlreiche chemische Vorgänge, namentlich die Umsetzung der Salze durch Austausch ihrer Bestandteile und die Abscheidung der Dissociationsprodukte, z. B. des Chlors aus den Chloriden in Form von Salzsäure im Magensaft. Ganz besonders tritt in pharmakologischer Hinsicht die selbständige Wirkung der Dissociationsprodukte in den Vordergrund und beherrscht bei den schweren Metallen das Wesen der eigentlichen Vergiftung.

Die eigenartigen **Wirkungen** der in Lösung dissociirbaren unorganischen Verbindungen, namentlich auf die Nerven und Muskeln, werden **von den dissociirten Ionen hervorgebracht**. Der Beweis für diese Anschauung liegt darin, daß z. B. die Verbindungen der Metalle nur dann ihre charakteristischen Giftwirkungen zeigen, wenn sie, wie die Salze, dissociationsfähig sind. Bei den metallorganischen Verbindungen ist das nicht der Fall und ihnen fehlt daher die charakteristische Metallwirkung. Alle Salze des Arsens wirken ganz gleich, seine Methylverbindungen, das Kakodyloxyd und die Kakodylsäure, dagegen in ganz anderer Weise. Bei dem Jodkalium haben wir es, abgesehen von der Salzwirkung, mit den specifischen Wirkungen sowohl der Jod- als auch der Kalium-Ionen zu tun.

Der tierische Organismus steht beständig unter den Wirkungen der Ionen des Chlornatriums. Wir erkennen aber diese Wirkungen nicht direkt, weil sie die Norm bilden, von der wir bei der Beurteilung der Wirkungen anderer Salze ausgehen. Wir vermögen nur die Abweichungen von dem normalen Zustand festzustellen. Das Vorhandensein einer solchen Chlornatriumwirkung wird dadurch erwiesen, daß diese Verbindung durch andere Alkalisalze nicht zu ersetzen ist.

Die **chemische Ätzung** der Gewebe durch die Säuren, Halogene, basischen Hydroxyde, die Salze der Alkalien und schweren Metalle kommt größtenteils durch die eigentlichen chemischen Eigenschaften der Verbindungen zustande. Nur die neutralen Salze der Alkalien verursachen auch die locale Ätzung durch die „Salzwirkung“, indem sie im concentrirten Zustande den Geweben Wasser entziehen, meist in dieselben

auch eindringen und infolgedessen ihre normale Constitution verändern und sie zu einer Reaktion veranlassen.

Seitdem vor 14 Jahren an dieser Stelle die vorstehenden Ansichten über die specifische Ionenwirkung entwickelt wurden, haben auch Physiologen den Einfluß der Lösungen von Neutralsalzen, Alkalien und Säuren auf Muskeln, Nervenfasern und auf niedere Tiere mit Ionenwirkungen in Zusammenhang zu bringen gesucht. Bei solchen Untersuchungen aber werden die physikalische Wirkung der unveränderten und dissociirten Moleküle, die specifische Ionenwirkung und die chemische Ätzung durch Alkalien und Säuren in der Regel gar nicht oder nur ganz unvollständig auseinandergehalten, so daß solche Untersuchungen eine ausreichende Verwertung in pharmakologischer Hinsicht nicht zulassen.

A. Wasser und neutrale Alkalisalze.

Das Verhalten der Salze im Organismus wird, wie vorstehend näher angegeben ist, einerseits von der allgemeinen Salzwirkung und andererseits von der Umsetzung und der specifischen Giftigkeit der Ionen bedingt. Bei der Einführung in den Magen und Darmkanal wird dieses Verhalten sehr wesentlich durch die verschiedenen Resorptionsverhältnisse der einzelnen Salze beeinflusst. Die Chloride, Bromide und Jodide, sowie die Nitrate, Chlorate, Bromate und Jodate der Alkalimetalle gehen von der Schleimhaut des Verdauungskanals sehr rasch in die Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers über, können hier ungehindert alle ihre Wirkungen entfalten und die entsprechenden Umsetzungen mit den physiologischen Salzen des Organismus eingehen, und gelangen schließlich in verhältnißmäßig kurzer Zeit im unveränderten Zustande oder teilweise in Form von Umsetzungsprodukten zur Ausscheidung. Die Resorption der Sulfate und einiger anderer Salze der Alkalien sowie die der Erdalkalien erfolgt dagegen nur sehr träge und in geringem Betrage. Ihre Wirkungen beschränken sich in der Hauptsache auf den Darmkanal, indem sie durch ihre molecular-physikalischen Eigenschaften Durchfälle hervorrufen und deshalb eine besondere Gruppe der abführenden Salze bilden. Sie gehen auch bei der Osmose schwerer durch geschlossene Membranen als die leicht resorbierbaren Salze und vermögen nach den Untersuchungen von Hofmeister¹⁾

1) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 247. 1888.

in der Regel leichter als diese eine Fällung colloïdaler Stoffe aus ihren Lösungen herbeizuführen.

Von den physikalischen Eigenschaften der Salze, ihrer Dissociationsfähigkeit und Ionengeschwindigkeit, hängen diese Unterschiede der Resorbierbarkeit nicht ab (Wallace und Cushny¹⁾).

Unter den Salzen mit organischen Säuren werden die Formiate und Acetate leicht, die weinsäuren Salze verhältnißmäßig schwer resorbiert.

1. Gruppe des Wassers und der leicht resorbierbaren neutralen Salze.

Wenn Lösungen von verschiedener molecularer Concentration durch Membranen oder andersartige Scheidewände voneinander getrennt werden, die bei hohem Druck reißen, ohne eine Filtration zuzulassen, bei der Osmose dagegen für Wasser und die gelösten Stoffe durchlässig sind, so bewegen sich die letzteren durch die Membranen hindurch von den concentrirteren zu den verdünnteren und umgekehrt das Wasser von den verdünnteren zu den concentrirteren Lösungen. Diese, die Concentration ausgleichende Bewegung dauert so lange, bis in der Volumeinheit jeder der ursprünglichen Lösungen die gleiche Anzahl voneinander getrennter Molecüle oder dissociirter Ionen der gelösten Stoffe enthalten ist. Diesen Gleichgewichtszustand nennt man die Isotonie der Lösungen. Wenn die Membranen nur für das Wasser, nicht aber für die gelösten Stoffe durchlässig sind, so geht so lange Wasser von der verdünnteren Lösung durch die Membranen zu der concentrirteren, bis die Isotonie hergestellt ist. Dabei wird das Volum der concentrirteren Lösung vermehrt, und wenn sie nicht seitlich ausweichen kann, sondern gezwungen ist, in einer Manometerröhre in die Höhe zu steigen, so bringt sie einen von der Concentration abhängigen, hydrostatischen Druck hervor, den man den osmotischen Druck nennt. Zwei durch osmotische Membranen voneinander getrennte Lösungen sind also isotonisch, wenn sie den gleichen osmotischen Druck hervorbringen. Nicht isotonische Lösungen kann man kurz

1) Wallace u. Cushny, Americ. Journ. of Physiol. **1**, 411. 1898; Pflügers Arch. **77**, 202. 1899.

als anisotonische bezeichnen; die verdünntere ist dann die hypoisotonische, die concentrirtere die hyperisotonische Lösung.

Diese osmotischen Vorgänge und physikalisch-tonischen Zustände spielen im Organismus eine große Rolle. Nur sind sie hier weit mannigfacher und verwickelter als die angeführten einfachen Schemata und lassen sich deshalb schwer im einzelnen übersehen und verfolgen. Während die Membranen und Umhüllungen der lebenden zelligen Elementarorgane bei der Osmose für das Wasser anscheinend vollkommen und für gewisse gelöste Stoffe wenigstens leicht durchgängig sind, lassen sie andere Stoffe nur schwer und manche vielleicht gar nicht durchgehen. Auf eine solche Auswahl bei der Aufnahme der Stoffe seitens der zelligen Organelemente lassen sich zum Teil die Vorgänge zurückführen, die man, wie z. B. die Drüsenthätigkeit, häufig als specifisch vitale aufzufassen geneigt ist.

Diese Verhältnisse werden noch verwickelter, wenn man in Betracht zieht, daß die physikalische Isotonie nicht auch zugleich eine physiologische zu sein braucht. Die erstere ist hergestellt und die Lösungen sind isotonisch, wenn sie nur die gleiche Anzahl gelöster Molecüle oder dissociirter Ionen enthalten, ohne daß diese in den verschiedenen Lösungen den gleichen Substanzen anzugehören brauchen. Wenn man in solche Lösungen der verschiedensten Salze und anderer neutraler Stoffe Pflanzenzellen bringt, so bleiben diese äußerlich ganz unverändert, während aus hypoisotonischen Lösungen Wasser in die Zelle eintritt und die Zellmembran von dem Protoplasma abhebt, ein Vorgang, den man Plasmolyse genannt hat (de Vries, 1884). Aber auch in den isotonischen Lösungen bleibt nur die physikalische Beschaffenheit der Zellen, ihr Spannungszustand, unverändert, wenn die gelösten Stoffe nicht die gleichen sind, wie die im Zellinhalt. Es findet in diesem Falle, je nach der Durchlässigkeit der Membran, ein Austausch von Stoffen zwischen der äußeren Lösung und dem Zellinhalt statt, wodurch der letztere in seiner Zusammensetzung geändert und der vitale Zustand der Zelle beeinflusst wird.

Vielfach ist das Verhalten tierischer Organe in Salzlösungen untersucht worden und hat zur Anwendung der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung geführt, um Organe und ganze, entblutete Frösche lebensfähig zu erhalten. Eine solche Lösung enthält 6–7 g oder etwas

mehr als $\frac{1}{10}$ Gramm-Molecul Chlornatrium im Liter und ist für tierische Gewebe im allgemeinen physikalisch und annähernd auch physiologisch isotonisch, weil die Salze der Gewebsflüssigkeiten hauptsächlich aus Chlornatrium bestehen. Die Organe, z. B. Muskeln und Nerven-elemente, können daher in einer solchen Lösung eine Zeitlang ihre Lebenseigenschaften bewahren.

Dabei aber bleiben die Gewebe keineswegs unbeeinflusst von einer solchen Lösung, sondern erleiden von vornherein tiefer gehende Veränderungen, die sich besonders leicht am Froschherzen und an den Muskeln nachweisen lassen. An den letzteren treten nach der Durchspülung mit „physiologischer“ Kochsalzlösung oder beim Eintauchen in dieselbe fibrilläre Zuckungen auf, die Erregbarkeit vom Nerven aus nimmt ab und verschwindet schließlich ganz, während die direkte Reizbarkeit viel länger erhalten bleibt; die Zuckungshöhen werden zuweilen anfangs höher und nehmen dann rasch ab.¹⁾ Man hat es also dem Wesen nach mit sehr langsam verlaufenden Absterbeerscheinungen zu tun. Verdünntere und concentrirtere Lösungen, als die physiologische, wirken intensiver und vernichten die Erregbarkeit rascher, wobei die Muskeln totentstarr werden.

Auch für das isolierte Froschherz ist die physiologische Kochsalzlösung keineswegs unschädlich. Die Tätigkeit ändert sich und es tritt diastolischer (Kronecker und Stirling, 1875) oder auch systolischer Stillstand ein (vergl. oben S. 292). Wenn man aber zu dieser Lösung soviel calciumhaltiges arabisches Gummi, also eine ungiftige, colloïdale Substanz, zusetzt, daß ihre Viscosität der des Blutes gleichkommt, so bleibt das Herz in dieser Flüssigkeit, wenn sie schwach alkalisch reagiert und genügend Sauerstoff absorbiert enthält, vollkommen leistungsfähig (Albanese, 1893). Eine physiologische Lösung muß also nicht nur isotonisch, sondern auch isoviscos sein.

Die Abweichungen von der Norm, welche die absolute oder relative Menge der in den Elementarorganen gelösten Stoffe unter dem Einfluß der physiologischen Kochsalzlösung erfährt, können an sich kaum erhebliche sein. Dennoch genügen sie, um sogar das Absterben der Gewebe herbeizuführen. Noch weit geringere Abweichungen werden daher in dem Verhalten der Organtätigkeit und des Stoffwechsels schon merkliche Veränderungen zu bedingen im Stande sein, die man durch vermehrte Zufuhr von Wasser und Salzen leicht künstlich hervorrufen und in vielen Fällen therapeutisch verwenden kann.

1) Vergl. bes. Carslaw, Arb. a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1887. 429; Locke, Pflügers Arch. 54. 501. 1893. Literatur; Locke, Centralblatt f. Physiol. 1894 S. 166.

1. Die Wasserwirkung.

Die **localen Wirkungen des reinen Wassers** bestehen ihrem Wesen nach in einer osmotischen Auslaugung und Quellung der Gewebe. Bringt man lebende Organelemente oder niedere Organismen in völlig reines, salzfreies Wasser, so sterben sie rasch ab, weil ihnen Salze und andere lösliche Stoffe in so erheblicher Menge entzogen werden, daß das Fortbestehen des Lebens unbedingt aufhören muß. Daß Salzwasserfische im Süßwasser sterben, ist bekannt. Süßwasserfische wiederum gehen in destilliertem, sauerstoffhaltigem Wasser rasch zugrunde (S. Ringer¹). Geringere Veränderungen in der Concentration und Zusammensetzung der Salzlösungen, welche die Gewebe durchtränken, bewirken an den letzteren Funktions- und Ernährungsstörungen.

Die schwächeren Grade dieser Wasserwirkung kommen praktisch bei den Trinkkuren in Betracht, bei denen reines Thermal- oder anderes Wasser längere Zeit hindurch in größeren Mengen aufgenommen wird. Bei dieser Ausspülung des Magens erfahren notwendigerweise die oberflächlichen Schichten der Epithelien eine stärkere Quellung und Auslaugung. Sie werden dadurch lebensunfähig gemacht und zur Abstoßung gebracht, ein Vorgang, der zu lebhafterer Regeneration Veranlassung gibt, wobei pathologisch veränderte Gewebelemente durch normale ersetzt und krankhafte Zustände der Magenschleimhaut oft gebessert oder geheilt werden.

Bei den Bädern kommt dagegen die reine Wasserwirkung wenig oder gar nicht in Frage, weil das Wasser die unverehrte Epidermis weder zu durchdringen noch sie direkt in erheblichem Grade zu verändern vermag. Im warmen Bade nimmt der Körper nicht nur nicht Wasser auf, sondern die Ausscheidung des letzteren durch die Haut ist sogar gesteigert (L. Rieß²).

Nur bei protrahierten Bädern erfahren die oberflächlichen Schichten der Haut eine Quellung. Leichter tritt diese Veränderung an erkrankten und von der Epidermis entblößten Hautteilen, bei Wunden und Geschwüren ein. In solchen Fällen

1) S. Ringer, Journ. of Physiol. 5. 98. 1884.

2) Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 24. 65. 1887.

ist der Einfluß localer Bäder ein ähnlicher wie im Magen. Es erfolgt eine leichtere Abstoßung der veränderten Gewebs-elemente, und die wundte Partie bleibt außerdem vor Verunreinigungen mit Infectionsträgern geschützt.

Im allgemeinen ist das Wasser in Form der Bäder bloß das Lösungsmittel für Arzneistoffe, namentlich für neutrale und alkalische Salze oder, wie bei der Anwendung der sogenannten indifferenten kalten und warmen Quellen, Träger einer niederen oder höheren Temperatur und in dieser Form ein rein physikalisches Agens, das in energischer Weise die bei der Balneotherapie wichtigen Wirkungen auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel sowie auf die Respiration und die Circulation ausübt.

An der **Resorption des Wassers im Verdauungskanal**, die sehr rasch erfolgt, scheint sich der Magen wenig oder gar nicht zu beteiligen.¹⁾ Im letzteren bildet das Wasser sogar ein Hinderniß für die Aufsaugung anderer Stoffe, z. B. der Salze, des Zuckers und Peptons, denn diese werden aus verdünnten Lösungen in absolut und relativ geringerer Menge resorbiert als aus concentrirteren, während im Darm eine schwächere Concentration diesen Vorgang begünstigt (vergl. Tappeiner, 1881; v. Anrep, 1881; Segall, 1883; Brandl²⁾).

Über die Ursachen der Resorption des Wassers im Darm ist man noch nicht völlig im klaren. Osmose und Endosmose oder Dialyse können, wie sich ohne weiteres ergibt, dabei nicht im Spiele sein; sie würden namentlich die Eindickung der Fäces nicht erklären. Auch auf eine Filtration läßt sich die Resorption des Wassers nicht zurückführen, weil es ausgeschlossen erscheint, daß bei der Nachgiebigkeit der Gewebe eine Druckdifferenz, wie sie zur Filtration erforderlich ist, zwischen Darmrohr und den Organen oder dem Blute bestehen kann. Daß eine besondere Tätigkeit der Epithelien dabei im Spiele ist, kann als völlig sicher angesehen werden. Am wahrscheinlichsten erscheint die Ansicht, daß die Flüssigkeiten von den Darmepithelien durch eine Art Quellungs Vorgang oder durch Aufsaugung wie seitens feinsten Capillaren aufgenommen und dann, vielleicht durch eine Contraction der Zellen, wie sie Spina (1882) an dem Darm von Fliegenlarven beobachtet hat,

1) v. Mering, Centralbl. f. klin. Medic. 1893. Nr. 25. Beilage S. 46.

2) Die Literatur bei Brandl, Ztschr. f. Biolog. 29. 277. 1893.

weiter befördert werden. Jede Zelle würde also, wie Heidenhain¹⁾ bemerkt, als eine kleine Saug- und Druckpumpe fungieren.²⁾

Das Blut ändert selbst bei reichlicher Aufnahme von Wasser seine Concentration nicht wesentlich. Es ist daher wahrscheinlich, daß das resorbierte Wasser, in derselben Weise wie in das Blut injizierte Lösungen, sich in den Geweben ansammelt (vergl. unten S. 422) und dann erst allmählich in die Lymph- und Blutbahnen zurückkehrt und durch die Nieren ausgeschieden wird.

Die Ausscheidung des Wassers aus dem Organismus erfolgt durch die Lungen, die Haut und die Nieren. Von den Lungen verdunstet das Wasser einfach, während die Ausscheidung durch die Haut im wesentlichen, durch die Nieren ausschließlich sekretorische Vorgänge sind.

Die Absonderung der Schweißdrüsen tritt nach Zufuhr von Wasser nur dann in Form von tropfbarflüssigem Schweiß auf, wenn sie sehr reichlich ist und wenn die Haut sich im Zustand der Congestion befindet, was für praktische Zwecke dadurch herbeigeführt wird, daß man durch Verhinderung der Abkühlung oder durch Erhöhung der Temperatur der Umgebung die Körperoberfläche erwärmt, wobei sich die Hautgefäße erweitern und wahrscheinlich auch die schweißbildenden Nerven eine erhöhte Tätigkeit entfalten.

An der Absonderung durch die Nieren beteiligt sich nur schwer derjenige Anteil des Wassers, welcher zur Unterhaltung des normalen Quellungszustandes der Gewebe und zur Lösung der colloidalen Körperbestandteile erforderlich ist. Dagegen wird bei vermehrter Zufuhr der Überschuß rasch entleert. Dabei sinkt der Procentgehalt des Harns an festen Bestandteilen, so daß letzterer durch reichliches Wassertrinken sehr bedeutend verdünnt wird. Indessen nimmt das reine Wasser bei der Ausscheidung leicht seinen Weg durch Haut und Lungen, und es ist daher zweckmäßig, an seiner Stelle ver-

1) Heidenhain, Pflügers Arch. 56. 631. 1894.

2) Die Literatur der neueren Untersuchungen und Ansichten über die Resorption im Darmkanal von O. Cohnheim, Hamburger, Hüber, Reid u. a., insbesondere auch über die Auffassung der Resorption als physikal.-chem. Vorgang, findet sich bei Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. 2. Bd. S. 166. Wiesbaden 1904.

dünnte Salzlösungen zu wählen, wenn es darauf ankommt, den Harn weniger concentrirt inbezug auf seine gewöhnlichen Bestandteile, z. B. Harnsäure, zu machen.

Die vermehrte Aufnahme und Ausscheidung reichlicher Mengen von Wasser veranlaßt bei Menschen constant einen **verstärkten Zerfall von Organeiweiß** und ist deshalb mit dem **Auftreten absolut größerer Mengen stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte im Harn** verbunden. Der Stickstoffansatz in den Geweben wird dabei vermindert, wenn die Wasseraufnahme bei reichlicher Ernährung vor dem Eintritt des Stickstoffgleichgewichts stattfindet.

Bei seinen bekannten Stoffwechseluntersuchungen machte Bischoff (1853) auch die Beobachtung, daß am Menschen eine Steigerung der Harnstoffausscheidung eintritt, wenn unter sonst gleichen Verhältnissen durch vermehrte Wasseraufnahme die Harnabsonderung erhöht wird. Diese Beobachtung ist seitdem für den Menschen von verschiedenen Seiten durch zahlreiche Versuche fast einstimmig bestätigt worden.

Besondere Beachtung verdienen die ältesten, ausführlichen Untersuchungen über diesen Gegenstand, die Genth¹⁾ an sich selbst bei einer bestimmten Diät im Verlauf von mehr als vier Monaten ausgeführt hat. Die Harnbestandteile bestimmte er in den einzelnen Perioden nicht täglich, sondern nur an mehreren Tagen. In der ersten Normalperiode wurden mit 1252 ccm Harn täglich im Mittel **40,2 g** Harnstoff ausgeschieden, in der nächsten Periode bei körperlicher Bewegung, aber unter sonst unveränderten Bedingungen mit 1259 ccm Harn **44,9 g** Harnstoff. In den beiden weiteren Perioden wurde der Harn nach Aufnahme von 2000 ccm Wasser untersucht und bei Harnmengen von 3250 und 3175 ccm **46,6** und **50,1 g** Harnstoff gefunden. In der nächsten Periode steigern 4000 ccm Wasser die Harnmenge auf 5500 ccm und den Harnstoff auf **54,2 g**. Die Menge des letzteren geht dann in einer späteren Periode nach dem Aufhören der Wasseraufnahme auf **39,4 g** zurück. Die Steigerung beträgt also gegen die Normalperiode im Maximum 34,8%.

Von den weiteren Untersuchungen sind die von Oppenheim²⁾, welche er ebenfalls an sich selbst ausführte, deshalb bemerkenswert, weil er den Harnstoff mehrmals am Tage bestimmte. Die Aufnahme von 2000 ccm Wasser nach dem Mittagessen steigerte die Harnstoffausscheidung in den ersten 4 Nachmittagsstunden um etwa 6 g, dann stetiges Abfallen im wesentlichen auf die Normalwerte. An den nächsten beiden Tagen ist die Harnstoffausscheidung gegenüber den früheren und späteren Normaltagen um 5 g vermindert. Die vermehrte Ausscheidung am Wassertage ist also fast vollkommen compensiert.

1) Genth, Unters. üb. d. Einfl. des Wassertrinkens auf den Stoffwechsel. Wiesbaden 1856.

2) Oppenheim, Pflügers Arch. **23**. 465. 1880.

Neumann¹⁾ bestätigte an sich selbst die Steigerung der Stickstoffausscheidung bei vermehrter Wasseraufnahme.

Ein eigenes Interesse bieten die Untersuchungen von Edsall.²⁾ Er führte seine Versuche an einem vorher unvollkommen ernährten Manne aus, der sich nicht im Stickstoffgleichgewicht befand und in einer 7 tägigen Periode täglich im Durchschnitt 4,05 g N weniger ausschied, als er mit der Nahrung, die sorgfältig analysiert war, aufgenommen hatte. Darauf erhielt der Mann während 10 Tagen außer der vorigen Diät täglich 2000 ccm Wasser, wodurch der tägliche N-Ansatz auf 2,33 herabgesetzt wurde, um in den folgenden Tagen, als Diät und Wasseraufnahme wieder die gleichen waren wie in der ersten Periode, auf 3,74 g zu steigen.

Ähnliche Versuche hatte nach Edsall schon vor ihm Ter-Grigorianz (1886) an 4 Personen angestellt und war zu den gleichen Resultaten gelangt.

Wie bei Menschen wird auch bei Tieren durch reichliche Aufnahme von Wasser ein verstärkter Eiweißzerfall und eine vermehrte Ausscheidung von Harnstoff herbeigeführt.

In den berühmten Stoffwechselversuchen von Bidder und Schmidt (1852) an Katzen gingen vermehrte Harnabsonderung mit gesteigerter Harnstoffausscheidung Hand in Hand. In einem Versuche von Voit³⁾ schied ein Hund am Hungertage mit 177 ccm Harn 16,7 g Harnstoff aus, am zweiten Hungertage mit 742 ccm Harn 21,3 g Harnstoff. Feder⁴⁾ teilt einen Versuch von Forster mit, in welchem ein ebenfalls hungernder Hund an drei Tagen täglich 171—198 ccm Harn und 12,14—12,83 g Harnstoff entleerte. Als aber an einem Tage nach Wasserezufuhr die Harnmenge auf 2000 ccm gesteigert wurde, erreichte die Harnstoffmenge 22,91 g. Weniger bedeutend war die Zunahme der Harnstoffausscheidung beim hungernden Hunde in den Versuchen von Fraenkel⁵⁾, und J. Mayer⁶⁾ meint, daß es sich in seinen Versuchen bloß um ein stärkeres Ausspülen schon fertig gebildeten Harnstoffs infolge der vermehrten Wasseraufnahme gehandelt habe. In einem Versuche von Dubelir⁷⁾ an einem Hunde, welcher sich im Stickstoffgleichgewicht befand, blieb das letztere unverändert, als nach der Zufuhr von je 300 ccm Wasser an drei Tagen

1) Neumann, Arch. f. Hyg. **36**. 248. 1899.

2) Edsall, Contributions from the W. Pepper Laboratory of clinic. Medic. Philadelphia 1900. S. 368. Ausführliche Besprechung der Literatur.

3) Voit, Unters. üb. d. Einfl. d. Kochsalzes, Kaffees u. d. Muskelbewegungen auf d. Stoffw. München 1860. S. 61.

4) Feder, Ztschr. f. Biolog. **14**. 175. 1878.

5) Fraenkel, Virchows Arch. **71**. 117. 1877.

6) J. Mayer, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **18**. 276. 1880; Ztschr. f. klin. Med. **2**. 34. 1880.

7) Dubelir, Ztschr. f. Biolog. **28**. 237. 1891.

die Harnmenge des 9 kg schweren Hundes um den gleichen Betrag von täglich 300 cem gesteigert wurde.

Heilner¹⁾ fand am hungernden Hund und Kaninchen bei starker Wasseraufnahme eine Erhöhung der Kohlensäureausscheidung, die er von einer vermehrten Fettzersetzung abhängig macht.

Man darf annehmen, daß dieser gesteigerte Eiweißumsatz in allen Fällen eintritt, in denen das normale Verhältniß zwischen Wasser und den gelösten und im Zustand der Quellung befindlichen Bestandteilen der Gewebe eine Störung erleidet. Bei dieser Annahme ist es verständlich, daß auch die Wasserentziehung beim Dursten einen verstärkten Eiweißzerfall zur Folge hat.²⁾ Dieser tritt aus dem gleichen Grunde auch dann ein, wenn das Harnvolumen ohne Wasserzufuhr am Tage während des Wachens, im Vergleich zu der Verminderung der Harnausscheidung in der Nacht während des Schlafes, vorübergehend wächst (Kaupp³⁾). Ebenso ist es erklärlich, daß dieser Einfluß des Wassertrinkens nicht notwendig in jedem Falle vorhanden sein muß. Es kann vielmehr das Verhältniß zwischen Resorption und Ausscheidung des Wassers sich derartig gestalten, daß während der ganzen Zeit, in der jene Vorgänge sich vollziehen, in keinem Zeitmoment eine zur Hervorbringung jener Wirkung erforderliche Wassermenge im Blute oder in den Geweben sich findet. Daher braucht bei vermehrter Harnsekretion nicht immer auch die Harnstoffmenge gesteigert zu sein.

In den erwähnten Versuchen von Oppenheim und von J. Mayer hörte die vermehrte Harnstoffausscheidung schon nach kurzer Zeit trotz fortgesetzter Wasserzufuhr auf. In anderen Fällen hielt sie etwas länger an. Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß auch bei reichlichem Durchtritt von Wasser durch die Gewebe und bei gleich bleibender Ernährung schließlich das Stickstoffgleichgewicht sich wieder herstellt. Es muß aber unter diesen Bedingungen der Bestand der Gewebe an stickstoffhaltigem Material ein geringerer sein, als er vorher bei mäßiger Wasseraufnahme war. Wenn eine solche Veränderung schon bei normalem Zustande der Gewebe eintritt, so kann man annehmen, daß bei dem methodischen

1) Heilner, Ztschr. f. Biologie. **49**. 373. 1908.

2) Vergl. Straub, Ztschr. f. Biolog. **38**. 537. 1899.

3) Kaupp, Arch. f. physiol. Heilk. **15**. 554. 1856.

Gebrauch des reinen Wassers in Form der sogenannten indifferenten Thermen und kalten Quellen pathologische Produkte noch leichter diesem Einflusse unterliegen und infolgedessen zur Resorption gebracht werden, falls sie überhaupt der Rückbildung fähig sind. In dieser Weise erklärt sich der günstige Erfolg der Trinkkuren bei entzündlichen und hypertrophischen Ernährungsstörungen verschiedenster Art. Es folgt daraus aber auch, daß von ihnen nicht in allen Fällen ein Erfolg zu erwarten ist. Die speciellen Indicationen beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind deshalb mit großen Unsicherheiten behaftet.

Die Ansicht, daß bei fettleibigen Personen die Fettablagerung durch reichliches Wassertrinken begünstigt, durch verminderte Aufnahme von Getränken eingeschränkt wird, steht mit dem beim Mästen von Tieren befolgten Verfahren nicht im Einklang. In diesem Falle läßt man mit der fettbildenden Nahrung nur wenig Wasser aufnehmen.

2. Die Salzwirkung.

In reinsten Form tritt die Salzwirkung (vergl. S. 402) nur nach der Anwendung des Chlornatriums ein, während die übrigen Salze im dissociirten Zustande (vergl. S. 403) mehr oder weniger auch verschiedene Teile des Nervensystems und die Muskeln beeinflussen. Von den neutralen Salzen, die leicht resorbiert werden, haben außer dem Kochsalz insbesondere das Chlor-, Brom- und Jodkalium, sowie das chlorsaure Kalium und zum Teil auch die analogen Natriumverbindungen eine praktische Bedeutung.

Die Salze und ihre concentrirten Lösungen entziehen, wie jedem feuchten Körper, so auch den Geweben auf osmotischem Wege Wasser. Dabei dringen sie, wenn sie zur Chlornatriumgruppe gehören, rasch in größeren Mengen in die Gewebe ein, die dadurch wasserärmer und salzreicher werden. Durch diese beiden Momente, zu denen meist noch eine Auflösung von Zellbestandteilen und eine selbständige Wirkung der molecular verteilten Salze hinzukommen, wird **an der Applicationsstelle eine Reizung** bedingt, die nach der Beschaffenheit der Gewebe entweder eine rein nutritive oder zugleich eine funktionelle ist. Im Munde kommt unter gewöhnlichen Verhältnissen nur die letztere in Form des salzigen Geschmacks in Betracht.

Bei Berührung mit dem serösen Überzug des bloßgelegten Darms bringen die Natriumsalze hauptsächlich Erregung der motorischen Darmnerven, die Kaliumsalze kräftige Zusammenziehung der Muskulatur hervor. Kochsalz reizt die Stämme der motorischen Nerven sehr stark, Chlorkalium sehr wenig. An Schleimhäuten und bei subcutaner Einspritzung verursacht letzteres aber weit lebhafteren Schmerz als ersteres.

Die Salzlösungen sind daher locale Reizmittel und finden als solche vielfach praktische Anwendung, sowohl an der äußeren Haut wie auf der Schleimhaut des Magens und Darmkanals.

Die Kochsalzquellen, Solen und Mutterlaugen sowie das Meerwasser dienen in Form von Bädern in den verschiedensten Zuständen als Hautreizmittel. Abgesehen von den reflectorischen Wirkungen der Temperatur warmer und kalter Salzäder, z. B. des Meerwassers, erfahren alle Teile der Haut, namentlich die Drüsen und Gefäße, einen mäßigen Grad funktioneller Erregung und nutritiver Reizung. Diese Reizungen veranlassen eine nachfolgende Erweiterung der Hautgefäße und eine vermehrte Blutzufuhr zur Haut, so daß dadurch sowie durch die direkte nutritive Veränderung der Gewebe der Ernährungszustand der Haut sich bei längerem Gebrauch solcher Bäder günstiger gestaltet. Wenn in dieser Weise die „Hauttätigkeiten“, zu denen vor allem die Wärmeregulation gehört, eine Besserung erfahren, so kann das auch einen heilsamen Einfluß auf den Gesamtorganismus zur Folge haben. Da die Reizwirkung wegen der Widerstandsfähigkeit der Epidermis eine ziemlich oberflächliche ist und niemals einen hohen Grad erreicht, so kann man den Gebrauch solcher Bäder wochen- und monatelang fortsetzen, ohne befürchten zu müssen, die Haut zu schädigen, wie es unter solchen Verhältnissen bei der Anwendung vieler anderer Mittel, selbst des warmen Wassers, leicht geschieht. Lediglich darauf beruht die Bedeutung der Salzäder. Ihre einzelnen Bestandteile sind dabei gleichgültig, und an eine andere Art der Wirkung ist schon deshalb nicht zu denken, weil die Salze aus ihren wäßrigen Lösungen von der völlig unversehrten Haut überhaupt nicht resorbiert werden. Eine stärkere Reizung als an der Haut verursachen die Salze dieser Gruppe an den Schleimhäuten, an welchen leicht Entzündungen hervorgebracht werden, so namentlich am Auge.

Über das **Verhalten und die Schicksale der Salzlösungen im Magen** liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die aber bisher noch nicht zu ganz klaren Resultaten geführt haben, weil die verschiedenen Vorgänge im Magen in ihren mannigfachen Abstufungen sich schwer übersehen lassen.

Auch an der Magenschleimhaut bewirken concentrirte Salzlösungen eine nutritive Reizung. Größere Salzmen gen können sogar gastroenteritische Erscheinungen hervorbringen. Besonders leicht tut das der Kalisalpeter, welcher in Mengen von 30—40 g tödlich verlaufene Magendarmentzündungen verursacht hat. Mäßige Grade dieser Salzwirkung können in verschiedenen krankhaften Zuständen des Magens von Nutzen sein. Das Darniederliegen der Magenfunction, wie es sich leicht nach jedesmaligem Genuß reichlicher Mengen alkoholischer Getränke einstellt, wird durch stärker gesalzene Nahrungsmittel rascher beseitigt als durch eine reizlose Kost. Bei chronischen, katarrhalischen Erkrankungen des Magens ist der kurmäßige Gebrauch der Kochsalzquellen in vielen Fällen vorteilhaft. Die Salze und speciell das Kochsalz gehören zu den Stoffen, welche auch von der Magenschleimhaut resorbiert werden, und zwar um so leichter und reichlicher, je concentrirter ihre Lösungen sind. Sie durchdringen also die Epithelialschicht und können durch osmotische Vorgänge auch auf die tiefer liegenden Gewebe einen Einfluß ausüben. Die Eigenart der Salzwirkung gegenüber anderen Reizmitteln ist daher darin zu suchen, daß die Salzlösung nicht bloß die Oberfläche bespült, sondern gleichsam in breitem Strome tief in die Schichten der Magenschleimhaut eindringt, und die Ernährungszustände der letzteren infolge der constanten und ein gewisses Maß nicht überschreitenden nutritiven Reizung in günstiger Weise verändert.

Daß das Kochsalz wie andere örtlich reizende Substanzen die Resorption im Magen begünstigt, ist bereits oben (S. 344) erwähnt. In einem der dort angeführten Versuche von Brandl steigerte ein Zusatz von 2% Kochsalz zu einer Lösung von Zucker die Resorption von 2% auf 7% der eingeführten Menge des letzteren.

Dagegen erhöht das Kochsalz unter solchen Verhältnissen, d. h. bei örtlicher Einwirkung, in Versuchen an Menschen nicht die Absonderung

des Magensaftes (Reichmann¹⁾). Doch dürften gesalzene Speisen in den oben erwähnten Fällen eine stockende Sekretion wieder in Gang bringen. Versuche mit künstlichem Magensaft haben ergeben, daß ein Kochsalzgehalt des letzteren, der nicht hoch zu sein braucht, hemmend auf die Eiweißverdauung wirkt.²⁾

Concentrierte Salzlösungen verursachen an Menschen und Tieren einen Erguß von Flüssigkeit in den Magen (vergl. Glaubersalzgruppe). Bei den Versuchen, die osmotischen Vorgänge im Magen kennen zu lernen, hat sich ergeben, daß auch verdünntere, aber dem Blutserum gegenüber hyperisotonische Lösungen von Kochsalz, Glaubersalz, Zucker und anderen Substanzen eine Absonderung von Wasser mit etwas Salzen von der Magenschleimhaut bewirken.³⁾

Von der Wasserentziehung hängen die bekannten conservierenden Eigenschaften der Salze ab. Beim Einsalzen des Fleisches tritt aus dem letzteren das in eine Salzlösung umgewandelte Wasser in Form der Lake nach außen und ist, in dieser Weise an das Salz gebunden, nicht mehr im Stande, Fäulnißvorgänge zu vermitteln. Als locale Antiseptica in Krankheiten lassen sich vorteilhaft nur die schwer resorbierbaren, alkalisch reagierenden Salze, z. B. der Borax und das lösliche kieselsaure Natrium (Wasserglas), verwenden. Durch die gleichen wasserentziehenden Eigenschaften wie die Salze wirkt auch der Zucker antiseptisch und conservierend und wurde eine Zeitlang bei der Wundbehandlung gebraucht.

Die Folgen des Überganges der Salzlösungen in das Blut und die Gewebe nach der Einführung in den Magen sind nur beim Kochsalz genauer untersucht. Es entsteht danach zunächst mehr oder weniger lebhafter Durst, dessen Ursache darin zu suchen ist, daß die Gewebe an die concentrirtere Salzlösung Wasser abgeben, welches in diesem Zustande die Zwecke des Organismus nicht mehr zu erfüllen vermag, auch wenn es sich noch im letzteren befindet. Deshalb stellt sich der Durst schon ein, bevor die entstandene verdünntere Salzlösung den Organismus verlassen hat. Sie bildet gleichsam einen fremdartigen Bestandteil des letzteren und wird deshalb durch die Nieren entleert. Daher veranlaßt eine vermehrte Zufuhr von Chlornatrium und von anderen, namentlich alkalischen Salzen

1) Reichmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 24. 78. 1887.

2) Marle, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 406. 1875; Fujitani, a. a. O. oben S. 344. Literatur.

3) Vergl. Pfeiffer u. Sommer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 93. 1899.

eine verstärkte Ausfuhr von Wasser; sie wirken, wie man zu sagen pflegt, diuretisch. Dabei kommt vielleicht auch ein direkter, die Harnabsonderung anregender Einfluß mancher Salze, z. B. des Natriumsalpeters, auf die Nierenepithelien in Betracht (Grützner¹⁾). An Hunden nimmt der Harn bei reichlicher Einverleibung von Kochsalz eine stark alkalische Reaktion an (Falck²); M. Gruber³).

In Wassersuchten, die nicht von Kreislaufsstörungen abhängen, sondern in veränderten Ernährungszuständen der Gewebe ihren Grund haben, pflegt man vor anderen diuretischen Mitteln den Salzen den Vorzug zu geben. In der bloßen verstärkten Ausfuhr des Wassers kann der heilsame Erfolg nicht gesucht werden, weil der Verlust durch Nahrungsmittel und Getränke sofort wieder gedeckt wird. Man muß vielmehr annehmen, daß derartige Wassersuchten, wenn sie nicht Folgen von Nierenerkrankungen sind, von einem verstärkten Quellungsvermögen der Gewebe abhängen, und daß dieses durch die Einwirkung der Salze in günstiger Weise beeinflusst wird.

Wie das Wasser veranlassen auch die **neutralen Alkalisalze** und ihre Lösungen einen **verstärkten Eiweißzerfall** und eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff.

Im ganzen ist der Einfluß des Kochsalzes auf diesen Stoffumsatz bei den von den Experimentatoren in ihren Versuchen angewandten Salzmenngen kein sehr bedeutender. Kaupp⁴) fand an sich selbst in 12 Tagen ohne Kochsalzaufnahme täglich im Durchschnitt 33,94 g Harnstoff, nach der Aufnahme von 30 g Kochsalz in dem gleichen Zeitraum täglich im Mittel 35,79 g. Die Zunahme betrug also 5,4 %.

Eine etwas stärkere Steigerung der Harnstoffausscheidung erhielt, ebenfalls in Versuchen an sich selbst, Rabuteau⁵) nach der Aufnahme von täglich 10 g Kochsalz oder 5 g Chlorkalium. Die Steigerung erreichte im ersteren Falle 10 %, im letzteren 16 %.

Die Versuche an Tieren mit Kochsalz und Chlorkalium, meist an Hunden im Stickstoffgleichgewicht oder auch im Hungerzustande, haben nicht immer zu klaren, unzweideutigen Resultaten geführt. Auf eine stärkere Ausgabe als Einnahme an Stickstoff lassen ohne weiteres die Versuche an Hunden von Voit⁶) mit Kochsalz und

1) Grützner, Pflügers Arch. **11**. 382. 1875.

2) Falck, Virchows Arch. **56**. 315. 1872.

3) Gruber, Beiträge z. Phys., C. Ludwig gewidm. S. 68. Leipzig 1887.

4) Kaupp, Arch. f. physiol. Heilk. **14**. 385. 1855.

5) Rabuteau, L'Union médic. t. **12**. 153 und 388. 1871.

6) Voit, a. a. O. oben S. 412.

von Feder¹⁾ mit Kochsalz und Chlorammonium schließen. Dubelir²⁾ fand an einem 9 kg schweren Hunde in zwei Versuchen nach 3–10 g Kochsalz täglich 0,88 und 0,83 g Stickstoff weniger, als mit der Nahrung aufgenommen war.

Gabriel³⁾ stellte seine Versuche an drei Hammeln an, die eine geringe Menge Stickstoff ansetzten. Dieser Ansatz wurde bei Kochsalzfütterung in 4 Versuchen täglich um 0,3–1,3 g gesteigert. Die Versuche von Straub⁴⁾ an einem 18 kg schweren Hunde gaben ungleiche Resultate. In drei derselben erfolgte eine Verminderung des Stickstoffansatzes, also eine Vergrößerung der Abgabe, täglich im Durchschnitt um 0,2, 1,0 und 1,0 g. In zwei weiteren Versuchen ist in den ersten Tagen nach der Kochsalzaufnahme ein bemerkenswerter Einfluß auf die Stickstoffausscheidung nicht vorhanden, falls man nicht eine Minderausscheidung von 0,04 und 0,37 g als solche gelten lassen will. Dann aber erhöht sich die Stickstoffausscheidung nachträglich um 1,8 und 2,6 g täglich. Im letzten Versuch endlich bleibt reichliche Wasserzufuhr allein ohne Wirkung, während Wasser und Kochsalz, gleichzeitig verabreicht, einen täglichen Stickstoffansatz von 0,3 g herbeiführen, was wohl kaum wesentlich in Betracht kommen dürfte.

Der Natronsalpeter, mit dem Rost⁵⁾ experimentierte, verursachte in längere Zeit fortgesetzten täglichen Gaben von 1,0–1,3 g pro kg Hund wie andere Neutralsalze eine Steigerung der Stickstoffausscheidung, die dann bei fortgesetzter Salpeterdarreichung und reichlicher Wasserzufuhr wieder zurückging, wobei der Hund durch die Gesamteinnahme von 790 g Salpeter in 25 Tagen und durch die „Überschwemmung“ mit Wasser „Schädigung erlitten“ hatte. Als in einem anderen Versuche mit dem Salpeter von vornherein größere Mengen von Wasser aufgenommen wurden, trat eine geringe Abnahme der Stickstoffausscheidung ein.

Hinsichtlich der Bedingungen für das Zustandekommen der Salzwirkung auf den Eiweißzerfall gilt das gleiche, was oben (S. 413) von der Wasserwirkung gesagt ist. Das Salz muß die Gewebe passieren, um wirksam zu sein. Resorption und Ausscheidung können sich derartig gestalten, daß wirksame Mengen von Salz nicht in die Gewebe gelangen.

Daher ist ein Versuch von Forster⁶⁾ bemerkenswert, in welchem nach der Injection von 350 ccm einer 1 procentigen Kochsalzlösung in

1) Feder, Ztschr. f. Biolog. **14**. 161. 1878.

2) Dubelir, a. a. O. oben S. 412.

3) Gabriel, Ztschr. f. Biolog. **29**. 554. 1892.

4) Straub, Ztschr. f. Biolog. **37**. 527. 1899.

5) Rost, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **18**. 78. 1901.

6) Forster, Ztschr. f. Biolog. **11**. 515. 1875.

das Blut eines 20 kg schweren Hundes die Harnstoffausscheidung von täglich 12–13 g am Tage der Injection auf 18,6 g stieg. Hier kommt die Salzlösung zur vollen Wirkung. Auch ist es erklärlich, daß umgekehrt die Harnstoffausscheidung sinkt, wenn auf eine gesteigerte Kochsalzzufuhr eine Verminderung der letzteren erfolgt, wie es in den Versuchen von Klein und Verson¹⁾ am Menschen der Fall war, in denen sich die Harnstoffausscheidung von 36,5 auf 32,2 g verminderte, als die Kochsalzmenge des Harns von täglich 18 g auf 10 g herabging.

Nach der Aufnahme der Alkalisalze erfolgt nicht bloß der Übergang der zugeführten Verbindung in den Harn, sondern es treten in diesem auch andere Salze in größerer Menge auf. Die Zufuhr von Natriumsalzen veranlaßt beim Menschen (Boecker²⁾) und am Hunde (Buchheim und Reinson³⁾) eine vermehrte Ausscheidung von Kali im Harn. Chlorkalium steigert umgekehrt den Natrongehalt des letzteren, und Chlorammonium beides, sowohl die Kali- als auch die Natronmenge des Harns, indem es sich im Organismus mit den Phosphaten, Carbonaten und vielleicht auch Albuminaten dieser Basen zu Chloriden der letzteren umsetzt (Buchheim und Wilde⁴⁾).

Nach der Aufnahme von Bromiden der Alkalien wird das Brom sehr lange im Organismus zurückgehalten. In einem Versuche, in welchem Cloetta und Wyß⁵⁾ einem Epileptiker im Verlauf von 28 Tagen im ganzen 69 g Bromnatrium verabreicht hatten, verschwand das Brom erst zwei Monate nach der letzten Gabe bis auf Spuren aus dem Harn. Im Magen fanden Nencki und Schoumow-Simanowsky⁶⁾ nach Bromnatrium reichliche Mengen von Bromwasserstoff. Durch Umsetzen verursachen die Bromide eine Vermehrung der Chloride im Harn, wie es zuerst Bill (1868) nach Bromkaliumgebrauch beim Menschen feststellte. Von besonderem Interesse ist die gleichzeitige Entziehung von Chlor und Natrium

1) Klein u. Verson, Wien. Acad. Ber. math.- nat. Kl. **55**. (2.) 627. 1867.

2) Boecker, Prager Vierteljahrsschr. f. Heilk. 1854. 117.

3) Reinson, Unters. üb. d. Ausscheidung des Kalis u. Natrons durch den Harn. Diss. Dorpat 1864.

4) Wilde, Disquisit. quaed. de alcalibus per urinam excretis. Diss. Dorpat 1855.

5) Wyß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **55**. 263. 1906.

6) Nencki u. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **34**. 313. 1894.

bei der Aufnahme von reichlicheren Mengen von Kaliumsalzen (Bunge¹⁾).

Gelangen Alkalisalze, die weder Chlor noch Natrium enthalten, in das Blut, so findet zwischen ihren Bestandteilen und denen des Chlornatriums eine teilweise Umsetzung statt. Bei der Aufnahme von Kaliumphosphat oder Kaliumcarbonat entstehen in dieser Weise aus dem ersteren Chlorkalium und Natriumphosphat, aus dem letzteren Chlorkalium und Natriumcarbonat.

Diese neu gebildeten Salze sind für den Organismus überflüssig und gehen deshalb mit dem unveränderten Rest des zugeführten Phosphats oder Carbonats in den Harn über, so daß also dem Organismus unter diesen Verhältnissen bedeutende Mengen von Chlor und Natrium entzogen werden, die dem Kochsalz entstammen (Bunge). Doch ist die Steigerung der Natriumausscheidung bei fortgesetzter Zufuhr von Kaliumsalzen keine anhaltende und bleibt bei geringem Vorrat des Organismus an Natriumsalzen ganz aus (Gaechgens und Kurtz²⁾).

Wegen dieser Natriumentziehung kann bei kalireicher Pflanzennahrung das Bedürfnis entstehen, zugleich mit der letzteren Kochsalz aufzunehmen, wie es bei den herbivoren Tieren und bei allen Völkern, welche sich lediglich von Pflanzenkost ernähren, der Fall ist, während Hirten- und Fischervölker das Bedürfnis nach Kochsalz fast gar nicht kennen, weil in der Fleischnahrung im Verhältnis zum Natron weit weniger Kali enthalten ist, als in der Pflanzenkost (Bunge³⁾).

Auch fleischfressende Tiere haben kein Bedürfnis nach Kochsalz. Bönninger⁴⁾ fütterte Hunde, an denen nach dem Verfahren von Pawlow ein blindsackartiger Nebemagen angelegt war (vergl. oben S. 345), einerseits mit Milch und Wasser und andererseits mit Milch und Kochsalzlösung. Im letzteren Falle war die von dem Nebemagen abgesonderte Menge des Magensaftes bedeutend geringer, als bei Fütterung mit der gewässerten Milch. Kochsalzhaltige Nahrung reizt demnach den Appetit des Hundes weniger als kochsalzarme (vergl. oben S. 345).

Bei geringem Kochsalzgehalt des Organismus vermindert sich die Ausscheidung der Chloride durch den Harn oder hört auch wohl vollständig auf, wie es z. B. in fieberhaften Krankheiten bei mangelnder Nahrungsaufnahme oder infolge des Überganges reichlicher Mengen von

1) Bunge, Ztschr. f. Biolog. **9**. 104. 1873.

2) Kurtz, Über Entziehung von Alkalien aus dem Tierkörper. Diss. Dorpat 1874.

3) Bunge, Ztschr. f. Biolog. **10**. 111. 1874.

4) Bönninger, Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 53.

Chlornatrium in Exsudate, in den Schweiß und andere Sekrete der Fall ist (Redtenbacher, 1850). Daher können auch solche herbivore Tiere ohne wesentliche Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens bestehen, die bei kalireicher Nahrung mit dieser kein Chlornatrium aufnehmen. Doch gestaltet sich, wie die Erfahrungen an Haustieren lehren, bei der Darreichung von Kochsalz der Ernährungszustand wesentlich günstiger.

Da infolge einer solchen Umsetzung mehr Salz zur Wirkung und zur Ausscheidung kommt, als zugeführt war, so darf man annehmen, daß der Einfluß der Kaliumsalze auf den Stoffumsatz und auf den Übergang von Wasser in den Harn ein größerer ist als der äquivalenter Mengen von Kochsalz. Dieser Umstand macht es verständlich, daß man als Diuretica mit Vorliebe die Kaliumverbindungen anwendet, und daß diese, namentlich in Form des Jodkaliums, bei der Behandlung von Ernährungsstörungen eine so große Rolle spielen.

Mehrfach ist in den letzten Jahren die Frage behandelt worden, wie sich bei der **Einspritzung von Salzlösungen verschiedener Concentration in das Blut** das eingespritzte und das in den Organen schon enthaltene Wasser sowie die schon vorhandenen und die zugeführten Salze zueinander, zum Blute und zu den Geweben verhalten. Die bisher bei diesen Versuchen erlangten Resultate hinsichtlich der Verteilung des Wassers und der gelösten Salze, meist Kochsalz und Glaubersalz, zwischen Blut und Geweben entsprechen im wesentlichen den physikalischen Eigenschaften solcher Lösungen.

Concentrierte Lösungen veranlassen einen Übergang von Wasser aus den Geweben in das Blut und infolgedessen eine rasch eintretende Verstärkung der Harnabsonderung; dabei können Wasserarmut („Austrocknung“) der Gewebe und der gewöhnliche Wassergehalt des Blutes nebeneinander bestehen. Nach der Einspritzung treten Krämpfe ein, wenn das Blut 0,6% Chlornatrium oder 0,34% Natriumsulfat enthält. Der Tod erfolgt bei einem Gehalt von 0,7–0,9% Kochsalz und 0,5–0,6% Glaubersalz (Münzer).

Hypoisonotische und isotonische oder dem Serum äquimoleculare Lösungen verlassen rasch das Blut und gehen in die Gewebe über, wo sie sich ansammeln, um dann langsamer durch die Lymphbahnen wieder in das Blut zurückzukehren. Bei hypoisonotischen Lösungen geht anscheinend das Wasser schneller als die Salze, bei großen Mengen isotonischer Lösungen das Salz rascher als das Wasser aus den Geweben in das Blut über, welches in kurzer Zeit seine gewöhnliche Zusammensetzung wiedererlangt.¹⁾

1) Vergl. Klikowicz (u. C. Ludwig), Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1886. 518; Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 41. 74. 1898; Magnus, ibid. 44. 68. 1900; Sollmann, ibid. 46. 1. 1901.

3. Die Ionenwirkungen der Salze.

Von den Wirkungen, welche die Ionen der Salze in selbständiger Weise hervorrufen (vergl. oben S. 403), sind jene von besonderer Wichtigkeit, die nach der Einverleibung der Kaliumverbindungen und der Jodide, Bromide, Chlorate aller Alkalimetalle auftreten.

1. Die spezifische Ionenwirkung der Kaliumsalze. Das Kalium findet sich im Organismus hauptsächlich in den Geweben, während die Körperflüssigkeiten nur geringe Mengen davon enthalten. Wenn den Geweben größere Mengen von Kaliumsalz zugeführt werden, so erfahren sie eine Schädigung, indem ihre Funktionsfähigkeit beeinträchtigt oder unterdrückt wird. Dem entsprechend entfaltet das Chlorkalium nach seiner Resorption im Vergleich zum Chlornatrium selbständige Wirkungen, die das Centralnervensystem und die Muskeln betreffen und sich bei allen löslichen Kaliumsalzen nachweisen lassen, falls sie nicht durch anderweitige stärkere Wirkungen besonderer Bestandteile, z. B. durch die der Oxalsäure in den Oxalaten, verdeckt werden.

An Fröschen verursacht das Chlorkalium Lähmung des centralen Nervensystems und des Herzens sowie Verminderung der Erregbarkeit und der Leistungsfähigkeit der Muskeln.

Es dürfen diese Ionenwirkungen der Kaliumsalze nicht mit den an diesen Tieren leicht auftretenden Salzwirkungen verwechselt werden, durch welche die Erscheinungen der Wasserentziehung, namentlich Linsentrübung und Krämpfe, hervorgebracht werden.

An Säugetieren wirkt das Chlorkalium lähmend insbesondere auf die Reflexsphäre und die Gebiete des Mittelgehirns. An diesen Tieren erfolgt bei subcutaner Injection der Tod durch Herzlähmung erst nach Gaben von mehr als 1 g pro kg Körpergewicht; bei der Einspritzung verschiedener Kaliumsalze in das Blut genügen dazu Mengen, die etwa 7—8 mg Kalium pro kg entsprechen (Aubert und Dehn¹⁾). Salzmengen, die weniger als 3 mg Kalium enthalten, bewirken unter diesen Verhältnissen Pulsverlangsamung und vorübergehende Blutdruckschwankungen, entweder erst Sinken und darauf Steigen oder von vornherein das letztere (Aubert und Dehn). Nach kleinen Mengen von Chlorkalium kommt an Fröschen das Herz bei elektrischer Vagusreizung durch schwächere Ströme zum Stillstand als vor der Vergiftung (Dardani, 1889).

Bei der Application in den Magen lassen sich von der Resorption abhängige Kaliwirkungen nicht nachweisen, weil kleinere Mengen von Kaliumsalzen ebenso rasch ausgeschie-

1) Aubert u. Dehn, Pflügers Arch. 9. 126—151. 1874.

den wie aufgenommen werden, so daß es nicht zu einer ausreichenden Anhäufung derselben im Blute kommt.

Größere Gaben verursachen durch die locale Salzwirkung leicht Gastroenteritis, selbst mit tödlichem Ausgang. Ob es möglich ist, durch eine methodische Anwendung der Kaliumsalze bei Menschen eine krankhaft gesteigerte Reflexerregbarkeit und eine erhöhte allgemeine Sensibilität abzustumpfen, erscheint trotz einzelner positiver Angaben ungewiß (vergl. unten S. 432). Ein Einfluß auf die Herztätigkeit läßt sich nach dem Einnehmen dieser Salze am Menschen nicht nachweisen (Bunge¹⁾). Jedenfalls haben die in den Nahrungs- und Genußmitteln, z. B. im Wein, im Liebig'schen Fleisch-extract und in den Kartoffeln, in reichlicher Menge vorkommenden Kaliumverbindungen keine Bedeutung als Erregungsmittel für die Herztätigkeit.

In früheren Zeiten gebrauchte man den Salpeter zur Mäßigung von Fiebertemperaturen, aber allerdings bloß deshalb, weil er kühlend schmeckt. Gegenwärtig hat man aus anderen Gründen das Jodkalium als antifebriles Mittel empfohlen.

2. Das **Calcium** ist ein notwendiger Bestandteil des Organismus. Es dient nicht nur zum Aufbau der Knochen, der Schalen der Vögel und der Gehäuse niederer Tiere, sondern ist für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit anscheinend aller Gewebe erforderlich. Nach den Untersuchungen von Sydney Ringer (1885) müssen isotonische Salzlösungen außer Chlornatrium, Chlorkalium und Natriumcarbonat auch Kalksalze enthalten, damit bei ihrer Anwendung als Circulationsflüssigkeit isolierter Herzen die Contraktionen des letzteren längere Zeit andauern können. In entsprechender Weise sind die Calciumsalze zur Erhaltung der Erregbarkeit der Skelettmuskeln erforderlich.

Worauf diese Bedeutung der Kalksalze beruht, läßt sich mit Sicherheit nicht übersehen. Ob es ihre Ionenwirkungen sind, ist zweifelhaft. Vielleicht vermögen sie eine vollkommenere Isotonie herbeizuführen, als die Chloride des Natriums und Kaliums. Die Isotonie hängt nicht in allen Fällen bloß von der Menge der Moleküle und Ionen, sondern auch von ihrer Beschaffenheit ab. Es sei nur darauf hingewiesen, daß der Harnstoff überhaupt nicht im Stande ist, isotonische Lösungen zu bilden.

1) Bunge, Pflügers Arch. 4. 235. 1871.

Bemerkenswert ist, daß das Blut nach der Entfernung der Calciumsalze ungerinnbar wird, und daß der Eintritt der Totenstarre der Muskeln des Skeletts und des Herzens durch sie begünstigt wird.

3. Über die Wirkungen der Salze des Lithiums, Rubidiums, Caesiums, Magnesiums, Baryums und Strontiums auf das Nervensystem, die Muskeln und das Herz liegen zahlreiche, zum Teil vergleichende Untersuchungen vor, die indessen noch keine einheitlichen, leicht zu übersehenden und untereinander vergleichbaren Resultate ergeben haben.

Rubidium und Caesium schließen sich inbezug auf den Charakter ihrer Wirkung dem Kalium an. Auf die Muskeln wirkt das Rubidium schwächer als das Kalium und noch schwächer das Caesium, welches sich dem Natrium nähert¹⁾. Ihre Wirksamkeit im allgemeinen scheint im umgekehrten Verhältniß ihrer Atomgewichte zu stehen.

Das Lithium¹⁾ scheint, zum Teil wenigstens, wie die Kaliumsalze, aber vorwiegend auf das Centralnervensystem zu wirken. Nach der subcutanen Einspritzung von 0,4—0,5 g Lithiumchlorid auf 1 kg Körpergewicht bekommen Katzen Erbrechen und Durchfälle und gehen nach einigen Tagen zugrunde. An der Magen- und Darmschleimhaut finden sich Hyperämien und Ekehymosen und der Darminhalt enthält Lithium (Good²⁾). Lithiumcarbonat vermag das Natriumcarbonat nicht zu ersetzen, wenn man das letztere an Kaninchen durch Säurezufuhr neutralisiert hat (vergl. Gruppe der Säuren).

In toxikologischer Hinsicht haben die **Baryumsalze**³⁾ eine praktische Bedeutung. Vergiftungen mit denselben sind nicht ganz selten.

An Fröschen wirken die Baryumsalze krampferregend, ähnlich wie die Stoffe der Pikrotoxingruppe. Das Herz macht erst energische Contractionen, dann werden diese unregel-

1) Harnack und Dietrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 153. 1885.

2) Good, Americ. Journ. of medic. sc. Febr. 1903.

3) Boehm und Mickwitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 216. 1875; Mickwitz, Vergleichende Unters. üb. d. physiol. Wirk. d. Salze d. Alkalien und alkal. Erden. Diss. Dorpat 1874; S. Ringer u. Sainsbury, Brit. med. Journ. Aug. 1883; Brunton u. Cash, St. Bartholom. Hospit. Rep. XX. 213. 1884; Binet, Rev. méd. de la Suisse romande 1892. Nr. 8 u. 9.

mäßig, „peristaltisch“, und schließlich erfolgt systolischer Stillstand des Ventrikels, worauf bald auch die Vorhöfe zur Ruhe kommen. Dieses Verhalten ist ähnlich der Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe. Das Chlorbaryum hat man daher bei Herzkrankheiten anzuwenden versucht.

An Säugetieren treten auch bei der Injection von Baryumsalzen in das Blut oder unter die Haut Erbrechen, Durchfälle, meist nur schwache Convulsionen, baldige Lähmung, auch des Herzens, und Tod ein. Charakteristisch ist die hochgradige Blutdrucksteigerung, die zum Teil durch Erregung der centralen Ursprünge der Gefäßnerven, hauptsächlich vielleicht durch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandung bedingt wird, denn sie kommt auch nach Durchschneidung des Rückenmarks (Boehm), sowie außerdem auch der Nervi splanchnici (Popielski¹⁾) in gleichem Maße zustande. Die tödlichen Chlorbaryumgaben bei der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut sind für Kaninchen, Katzen und Hunde 0,1—0,3 g; bei der Einspritzung in den Magen erfolgt der Tod erst nach 5—10—20 und mehr g.

Bei Vergiftungen an Menschen, die durch Baryumnitrat, Acetat, Carbonat und Chlorbaryum hervorgerufen wurden, fehlten die Krämpfe fast ausnahmslos, es entwickelten sich vielmehr von vornherein verbreitete Lähmungserscheinungen, zunächst Schwäche in den Beinen, dann Bewegungsstörungen in den Extremitäten und am Rumpfe, Erschwerung der Schluckbewegungen, Lähmungszustände der Blase und des Mastdarms. Die Sensibilität und das Bewußtsein bleiben intact.

4. Die Wirkungen der Jodide. Die Frage, welche Wirkungen des Jodnatriums, im Vergleich mit denen des Chlornatriums, von dem Auftreten von Jod im Organismus in Ionenform abhängen, läßt sich mit Sicherheit noch nicht beantworten.

Hunde gehen durchschnittlich nach Verlauf eines Tages unter den Erscheinungen von Dyspnoe und Narkose zugrunde, wenn man ihnen auf 1 kg Körpergewicht 0,7—0,8 g Jodnatrium in die Venen injiziert (Boehm und Berg²⁾). Die Sektion ergiebt Lungenödem und pleurische Exsudate. An Fröschen bringt das Jodnatrium eigenartige Muskelzuckungen hervor.

1) Popielski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 435.

2) Boehm u. Berg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 329. 1876.

Freies Jod scheint nach der Aufnahme von Jodiden nur an einzelnen Localitäten des Organismus aufzutreten. Nach den Untersuchungen von Buchheim und Sartisson¹⁾ kann man annehmen, daß die Katarrhe der Rachen- und Nasenschleimhaut (Jodschnupfen), sowie die Hautexantheme, die öfters nach dem Gebrauch des Jodkaliums beobachtet werden, diesen Ursprung haben.

An der Schleimhaut der erstgenannten Localitäten wird das Jod aus den mit dem Speichel in reichlichen Mengen ausgeschiedenen Jodiden durch die Massenwirkung der Kohlensäure auf die letzteren und auf die hier niemals fehlenden salpetrigsauren Salze in Freiheit gesetzt. Jodkaliumkleister, welcher ein Nitrit enthält, wird sehr bald gebläut, wenn man einen Strom von Kohlensäure durchtreten läßt (Buchheim und Sartisson). Anten²⁾ fand in dem bei Jodschnupfen abgesonderten Sekret der Nasenschleimhaut 0,9—1,5 Proc. des aufgenommenen Jodkaliums.

An der Haut erleiden die Jodide vermutlich durch den sauren Inhalt der Talg- und Schweißdrüsen eine Zersetzung, zunächst vielleicht nur unter Auftreten von Jodwasserstoffsäure, die dann leicht Jod abgibt, welches die Exantheme erzeugt. Diese Säure findet sich höchstwahrscheinlich auch im Magen nach dem Einnehmen von Jodkalium. Buchheim und Strauch (1852) konnten sie darin allerdings nicht nachweisen, doch hängt das wohl davon ab, daß die Jodwasserstoffsäure leicht zersetzt, und daß das dabei auftretende Jod an Eiweiß gebunden und in dieser Form dem direkten Nachweis entzogen wird. Külz³⁾ gelang es in der Tat, an Hunden nach der Einführung von Jodkalium in den Magen in dem Inhalt des letzteren kleine Mengen von Jodwasserstoffsäure nachzuweisen.

Über die Möglichkeit des Freiwerdens von Jod im Blute und den Geweben nach dem Gebrauch von Jodkalium ist viel discutiert worden. Ein positiver Beweis dafür fehlt bisher.

Die salpetrige Säure ist im Organismus sehr verbreitet. Stepanow²⁾ wies an Hunden und Kaninchen die Anwesenheit von Nitriten in

1) Sartisson, Ein Beitrag zur Kenntniß der Jodkaliumwirkung. Diss. Dorpat 1866.

2) Anten, Über d. Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschl. Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **48**. 331. 1902.

3) Külz, Ztschr. f. Biolog. **23**. 460. 1887.

4) Stepanow, Über d. Zersetzung des Jodkaliums im Organismus durch Nitrite. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **47**. 411. 1902. Literatur.

zahlreichen Organen und Geweben nach. Ob die Nitrite, wie an der Oberfläche der Schleimhäute, auch im Blute und den Geweben unter Mitwirkung der Kohlensäure das Jod aus den Jodiden frei zu machen vermögen, wie Stepanow annimmt, ist zweifelhaft. Deshalb darf das erwähnte Freiwerden von Jod an den Schleimhäuten des Rachens und der Nase mit diesem Vorkommen von Nitriten in den Geweben nicht unmittelbar in Zusammenhang gebracht werden. Die Nitrite entstehen anscheinend an den Schleimhäuten und gelangen von da aus erst in die Gewebe.

Buchheim¹⁾ hat die Ansicht ausgesprochen, daß im Blute aus dem Jodkalium Jod freigemacht werde, daß dabei die Wandungen der kleineren Arterien und Capillaren eine Reizung erfahren und daß zwischen dieser und der Heilung von Hypertrophien ein ursächlicher Zusammenhang bestehe. Die Möglichkeit von Veränderungen der Gefäßwandungen nach der Einverleibung von Jodkalium wird durch die Beobachtungen von Hedinger und Loeb²⁾ dargetan. An Kaninchen, denen sie etwa anderthalb Wochen lang Jodkalium subcutan injiziert hatten, fanden sich in zwei Fällen in der Aorta die gleichen Veränderungen, wie nach Adrenalin (vergl. oben S. 146).

Einen Anhalt für die Annahme, daß Jod im Organismus frei wird und dann auf die Gewebe, namentlich auf die Gefäßwandung (Buchheim¹⁾), wie bei direkter Application reizend einwirkt, scheinen die Ausscheidungsverhältnisse des Jods nach dem Gebrauch von Jodkalium zu bieten. Während die Hauptmasse des Jods durch den Harn und in geringerer Menge auch durch den Speichel, den Schweiß und andere Sekrete, z. B. die Milch (Lewald, 1857), rasch entleert wird, finden sich Spuren davon wochenlang nach der letzten Gabe des Jodkaliums noch im Speichel, nicht aber im Harn (Cl. Bernard, 1863). Diese Tatsache läßt sich am einfachsten auf das Vorhandensein von jodhaltigen Eiweißstoffen im Organismus zurückführen, welche nur in solche Sekrete überzugehen im Stande sind, die wie der Speichel eiweißartige Bestandteile enthalten.

Neuere Untersuchungen an Menschen über die Jodausscheidung nach Aufnahme von Jodkalium haben eine verschiedene Dauer der Ausscheidung durch den Harn ergeben. Anten fand bei einmaligen Gaben von 0,5 g Jodkalium nach 36—44 Stunden kein Jod mehr im Harn. Aus dem Speichel war es schon früher verschwunden. Bei größeren und bei wiederholten Gaben kann nach den Beobachtungen verschiedener Autoren die Ausscheidung tagelang dauern und unterliegt großen Schwankungen.

1) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**, 104. 1874.

2) Hedinger und Loeb, Üb. Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subcutaner Jodkaliumverabreichung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**, 314. 1907.

Niemals wurde im Harn die ganze einverleibte Jodmenge wiedergefunden, sondern durchschnittlich nur 70—80 %. Der Rest wird teils vielleicht im Organismus zurückgehalten, teils durch andere Wege, am wenigsten durch den Darm, ausgeschieden.¹⁾

Von den Jodiden wird als Arzneimittel bei weitem am häufigsten das Jodkalium angewendet und zwar im allgemeinen bei Gewebswucherungen infolge von Syphilis, bei exsudativen Entzündungen, rheumatischen Affektionen, Drüsenanschwellungen, namentlich bei Kropf, und bei anderen ähnlichen Zuständen.

Bei der Beurteilung der Wirkungen dieses Mittels ist vor allen Dingen daran zu erinnern, daß einerseits derartige pathologische Produkte bei seinem Gebrauch keineswegs in allen Fällen zurückgebildet werden und andererseits nicht selten auch ohne dasselbe zur Heilung gelangen. Daß das Jodkalium die letztere in vielen Fällen befördert, darf als feststehend angesehen werden. Diese Tatsachen führen zu dem Schluß, daß die Heilerfolge nach der Anwendung dieses Salzes nicht von spezifischen Wirkungen desselben auf bestimmte Organe und Organbestandteile, sondern von Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge im allgemeinen abhängen. Diese Wirkungen des Jodkaliums brauchen im gesunden Zustande des Organismus sich nicht einmal besonders bemerkbar zu machen, wenigstens nicht durch eine vermehrte oder verminderte Harnstoffausscheidung während kürzerer Zeiträume. Ihre Bedeutung besteht vielleicht bloß darin, daß zunächst nur die weniger stabilen pathologischen Produkte in das Bereich des Stoffumsatzes gezogen werden.

Das Jodkalium bringt, wie kein anderes Salz, eine ganze Reihe von Wirkungen hervor. Es wird sehr rasch resorbiert, dringt mit Leichtigkeit in alle Gewebe ein und setzt sich mit dem Chlornatrium in Jodnatrium und Chlorkalium um. Infolgedessen muß seine Salzwirkung (vergl. S. 421) eine besonders starke sein. Wenn man ferner berücksichtigt, daß neben der Kalium- und einer besonderen Jodionenwirkung, die sich vielleicht auch auf die Stätten des Stoffumsatzes erstrecken, freiwerdendes Jod einen direkten Einfluß auf die Gewebe aus-

1) Die Literatur bei Anten, a. a. O. oben S. 427, und Lifschitz, Sonderabdr. a. d. Arch. f. Dermatolog. 75, 2. u. 3. H. 1905.

üben könnte, so hat man in diesen Verhältnissen eine genügende Grundlage für die Erklärung der Wirksamkeit dieser Jodverbindung. Allerdings muß es vorläufig unentschieden bleiben, ob die eine oder die andere jener Wirkungen das heilsame Moment bildet, oder ob alle zusammen dabei beteiligt sind. Letzteres erscheint nicht unwahrscheinlich, weil das Jodkalium bei der Behandlung der genannten Krankheitszustände weder durch ein anderes Jodid, noch durch ein anderes Kaliumsalz, noch auch durch leicht resorbierbare Salze im allgemeinen in ausreichender Weise ersetzt werden kann.

Das Jodkalium wird von Hunden und Katzen bei der innerlichen Anwendung in einer Menge von täglich 0,03 g pro kg Körpergewicht ohne Störungen des Wohlbefindens vertragen (Buchheim und Holtermann¹⁾; Buchheim und Strauch²⁾), und kann von Menschen erfahrungsgemäß in täglichen Gaben von 2 g genommen werden, ohne daß infolge der localen Wirkungen auf den Magen eine Beeinträchtigung der Ernährung zu befürchten ist.

Nach größeren Gaben und längerem Gebrauch treten öfters schwerere, als „Jodismus“ bezeichnete Vergiftungserscheinungen auf, die, abgesehen von den bereits erwähnten Hautexanthenen und dem mit rauschähnlichen Zuständen verbundenen Jodschnupfen, aus gastrischen Erscheinungen, Erbrechen, Durchfällen, dem Heißhunger gleichenden Sensationen im Magen, Herzklopfen, Husten mit Hypersekretion der Bronchialschleimhaut, zuweilen sogar Glottisödem, fieberartigen Zuständen, Abmagerung und Kachexie zusammengesetzt sind.

In der Schilddrüse (Thyreoidea) findet sich **eine Verbindung von Eiweiß mit Jod**, in welcher das letztere in fester Form gebunden ist. Über die Bedeutung dieses Jodeiweißes ist man noch nicht im klaren. Doch werden jodhaltige, aus der Schilddrüse dargestellte Eiweißpräparate für therapeutische Zwecke unter verschiedenen Namen, wie Jodothyrin, Jodothyroidin, Thyreojodin, in den Handel gebracht. Die einzige unmittelbar nachweisbare, eigenartige Wirkung nach Fütterung mit Schilddrüse und den aus ihr dargestellten jodhaltigen Präparaten besteht darin, daß am 2. oder 3. Tage nach Beginn der Fütterung eine Steigerung der Pulsfrequenz eintritt, während diese Drüsenbestandteile die Vermehrung der Stickstoffausscheidung³⁾ mit anderen Jodverbindungen teilen. In den

1) Holtermann, *Experim. nonnulla de vi et effectu kalii jodati in digestionem et nutritionem felium*. Diss. Dorpat 1851.

2) Strauch, *Meletemata de kalio jodato*. Diss. Dorpat 1852.

3) Vergl. F. Voit, *Ztschr. f. Biolog.* **35**, 116. 1897.

Versuchen von Hellin¹⁾, welcher an Hunde frische und gekochte Schilddrüsen sowie verschiedene, durch Verdauung der Drüsen gewonnene Präparate verfütterte, stieg die Pulsfrequenz in manchen Versuchen auf mehr als das Doppelte, im Durchschnitt aus allen Versuchen um 68%. Diese Steigerung der Pulsfrequenz kommt auch bei subcutaner Application von Jodothyrim zustande. Dagegen bleibt bei der Einspritzung in das Blut an Hunden jede Wirkung aus, während bei Katzen ein starkes Absinken des Blutdrucks mit großen langsamen Pulsen erfolgt, eine Wirkung, die unabhängig von einer Erregung der Hemmungsvorrichtung ist.²⁾ Schon Hellin¹⁾ hatte sich bemüht, derartig wirkende Jodeiweißverbindungen künstlich darzustellen, jedoch vergeblich. Auch die käuflichen Präparate erwiesen sich als unwirksam. Der Firma Boehringer & Söhne in Mannheim gelang es einmal, eine Jodalbunose darzustellen, welche auf den Puls die volle Wirkung der Schilddrüsenpräparate hatte. Die Steigerung der Pulsfrequenz wird in dieser Weise von keiner anderen Jodverbindung hervorgebracht.³⁾ Dabei bleiben Körpertemperatur, Respiration und das Allgemeinbefinden der Tiere völlig unverändert.³⁾ Solche Jodeiweißverbindungen sind daher für die therapeutische Anwendung mindestens völlig unschädlich. Die Unwirksamkeit anderer künstlichen Jodeiweißverbindungen hängt vielleicht damit zusammen, daß aus ihnen schon im Darm Jod abgespalten wird.⁴⁾

5. Die Wirkungen der Bromide. Das Bromkalium verhält sich im Organismus in den Hauptsachen wie das Chlorkalium, die Salz- und Kaliumionenwirkungen sind die gleichen. Im Magen treten nach seiner Einverleibung größere Mengen von Bromwasserstoff auf (Külz, 1887).

Man wendet das **Bromkalium in Krankheiten des Nervensystems** an, um eine gesteigerte Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Gebiete des Gehirns herabzustimmen und dadurch einerseits Schlaflosigkeit zu beseitigen und andererseits den

1) Hellin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40**, 121. 1897.

2) v. Fürth u. Schwarz, Über d. Einwirkung des Jodothyrim auf den Circulationsapparat. Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **124**, 113. 1908.

3) Nikolajew, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**, 447. 1905.

4) Vergl. v. Fürth u. Friedmann, Über d. Resorptionsweise jodierter Eiweißkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 214.

Eintritt von krampfhaften Erscheinungen, namentlich von epileptischen Anfällen, zu verhindern. Die beruhigende Wirkung betrifft hauptsächlich die von den tactilen Hautreizen und von anderen Sinneserregungen abhängigen Reflexvorgänge und die Funktionsgebiete des Mittelhirns, während die der Großhirnrinde erst nach größeren, längere Zeit fortgesetzten Gaben beeinflußt werden. Dem entsprechend sind die Indicationen für die Anwendung dieses Mittels zu stellen. Gegen epileptiforme Anfälle z. B., die von der Gehirnrinde ausgehen, kann das Salz nicht so wirksam sein, wie gegen solche, die ihren Ursprung in tiefer gelegenen Gehirnabschnitten haben.

Nach den Angaben zahlreicher Beobachter ist der Nutzen des Mittels in vielen Fällen nicht zu bezweifeln. Es scheint, daß es sich dabei sowohl um eine Kaliumionen-, als auch um eine Bromionenwirkung handelt.

In Versuchen mit Bromkalium an Säugetieren hat sich bisher nur die Wirkung der Kaliumionen nachweisen lassen, während das Bromnatrium kein anderes Verhalten als das Kochsalz zeigte.

Versuche an gesunden Menschen ergaben verschiedene Resultate. Die einen beobachteten nach Bromkalium die gleichen Erscheinungen wie nach Chlorkalium (Saison), die anderen schreiben dem erstgenannten Salz besondere Wirkungen zu, die nicht vom Kalium abhängen und deshalb auch nach der Anwendung des Bromnatriums, nicht aber nach der des Chlorkaliums auftreten (Krosz) und deren Erscheinungen in Müdigkeit, Abspannung, Schläfrigkeit, Herabsetzung der Gedankenschärfe, Schwerfälligkeit der Sprache und Abstumpfung der Reflexempfindlichkeit des Gaumens bestehen.

Auch die Beobachtungen an Kranken, namentlich an Epileptikern, führten zu keinen übereinstimmenden Angaben. Das Ausbleiben der epileptischen Anfälle nach dem Gebrauch des Bromkaliums wird von allen Beobachtern bestätigt. Die Anfälle kehren aber nach dem Aussetzen des Mittels meist wieder. Doch werden auch wirkliche Heilungen notiert (Begbie, Bennett, Voisin).

Was die übrigen Bromide und die Kaliumsalze im allgemeinen betrifft, so wird nach den Angaben der meisten Autoren das Bromkalium von keinem anderen Präparat übertroffen. Aber selbst das Chlorkalium hat man nicht unwirksam

gefunden. Die einen schreiben ihm sogar die gleiche Bedeutung wie dem Bromkalium zu (Sander), nach anderen soll es nur einen geringen Einfluß auf die epileptischen Anfälle ausüben oder diese sogar verstärken (Stark). Inbezug auf das Bromnatrium stimmen die meisten Beobachter darin miteinander überein, daß diese Verbindung wie das Bromkalium, obgleich vielleicht in geringerem Maße, den Eintritt der Anfälle bei Epileptikern zu verhindern vermag.¹⁾

Auch die Versuche, als Ersatz des Bromkaliums organische Bromverbindungen anzuwenden, z. B. Verbindungen des Broms mit Eiweiß, Leim (Bromokoll), Sesamöl (Bromipin), organischen Basen, haben bisher trotz mancher Empfehlungen zu keinen durchschlagenden Resultaten geführt.

Annähernd das gleiche gilt von der Anwendung der einzelnen Salze bei nervöser Schlaflosigkeit und allgemeiner Reflexempfindlichkeit. Nur ist es in diesen Fällen noch schwieriger, ein sicheres Urteil zu gewinnen, weil auf den Eintritt des Schlafes die verschiedenartigsten psychischen Momente einen großen Einfluß haben und eine schlafmachende Wirkung ganz indifferenter Mittel vortäuschen können (Amburger²⁾).

Wenn man das Gesagte nochmals zusammenfaßt, so ergibt sich, daß eine beruhigende Ionenwirkung des Broms nur an Menschen, besonders bei der Behandlung der Epilepsie und nervöser Erregungszustände, deutlich zutage tritt.

In einzelnen Fällen hat man nach wenigen oder sogar nach einmaligen größeren Gaben von Bromkalium und Bromnatrium schwere acute Vergiftungserscheinungen auftreten sehen, welche hauptsächlich durch intensivere Magen- und Darmreizung, aber auch durch Lähmungen im Gebiete des Centralnervensystems bedingt werden. Weit häufiger und folgenschwerer sind die mehr chronischen Vergiftungen, welche nach monatelangem Gebrauch dieser Salze auftreten und nach ihrem Aussetzen wieder aufhören. Die Symptome betreffen hauptsächlich das Gehirn und sind: Abnahme des Gedächtnisses, Schwäche des Gesichts und Gehörs, Verminderung der

1) Die Literatur bei Krosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 6. 1. 1876.

2) Amburger, Zur Kritik der schlafmachenden Wirkung des Bromkaliums, Diss. Dorpat 1872.

Hautsensibilität, schwankender Gang, Somnolenz, Delirien und selbst maniakalische Anfälle; ferner durch die locale Salzwirkung bedingte Störungen der Magen- und Darmfunktionen, namentlich verminderte Verdauung, und als Folgen der letzteren Anämie und Abmagerung, bei deren Zustandekommen vielleicht auch die allgemeine Wirkung der Salze auf den Stoffwechsel eine Rolle spielt. Die Verlangsamung der Pulsfrequenz, die nach dem Gebrauch des Bromnatriums ausbleibt, hängt wahrscheinlich von dem Kalium ab. Endlich erzeugen auch die Bromide, ähnlich wie das Jodkalium, Hautexantheme in Form von Acneknötchen und Pusteln sowie katarrhalische Zustände verschiedener Schleimhäute. Unter den letzteren scheint zuweilen die Respirationsschleimhaut der Sitz einer solchen Affection zu sein, wenigstens hat man nach dem Gebrauch des Bromkaliums, besonders bei Frauen und Kindern, heftige Hustenanfälle auftreten sehen.

6. Die Wirkung der chlorsauren Salze. Die Wirkungen dieser Salze an den Applicationsstellen, auf den Stoffwechsel und die Harnsekretion entsprechen denen der Chloride und Nitrate. Die Kaliumwirkung des chlorsauren Kaliums ist bei gleichen Gewichtsmengen schwächer als die des Chlorkaliums, weil es procentisch weniger Kalium enthält als das letztere. Das Natriumchlorat wirkt auf Muskeln und Nerven nicht stärker als Kochsalz (Stokvis¹⁾).

Man wendet das chlorsaure Kalium als locales Mittel bei Mund- und Rachenaffectionen der verschiedensten Art an. Die unbestreitbar günstigen Erfolge dieser Anwendung sind hauptsächlich auf die local desinficierende und zum Teil vielleicht auch auf die reizende Salzwirkung zurückzuführen. Wahrscheinlich spielt dabei auch die Chlorsäure eine Rolle, welche, wie die Jodwasserstoffsäure und das Jod aus dem Jodkalium, (vergl. S. 427), in geringer Menge in der Mundhöhle durch die Massenwirkung der Kohlensäure oder durch andere hier auftretende Säuren frei gemacht werden könnte.

So wie man früher bei der Behandlung der Scabies mit Schwefel diesen nicht bloß auf die Haut, sondern auch in den Magen gebracht hat, so gab man das chlorsaure Kalium bei Mundaffectionen auch innerlich. Bei dieser Anwendung hat man nach größeren Gaben in einzelnen Fällen, namentlich

1) Stokvis, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **21**. 169. 1886.

bei Kindern, schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod eintreten sehen. Dabei spielen in einzelnen Fällen wohl auch die Salz- und die Kaliumwirkung eine Rolle, die deletären Folgen werden aber nach den Untersuchungen von Marchand¹⁾ durch die wahrscheinlich von der Wirkung der Chlorsäure abhängige Umwandlung des Oxyhämoglobins innerhalb der Blutkörperchen in Methämoglobin herbeigeführt. Das Blut nimmt bei der Vergiftung mit Kalium- oder Natriumchlorat die Schokoladenfarbe an und verliert die Eigenschaft, Sauerstoff abzugeben. Es kann auch eine Rückbildung von Methämoglobin zu Oxyhämoglobin zustande kommen. Wenn aber mehr als die Hälfte des Blutfarbstoffs in Methämoglobin umgewandelt ist, so quellen die Blutkörperchen, geben den Farbstoff an das Plasma ab und wandeln sich schließlich in eine gallertartige Masse um. Die Zerfallsprodukte der Blutkörperchen häufen sich teilweise in der Milz an und werden teilweise durch die Nieren ausgeschieden, wobei in letzteren tiefgehende Veränderungen entstehen. In den Harn gehen Hämoglobin und Methämoglobin über, zugleich aber kommt eine hochgradige Verstopfung der geraden Harnkanälchen durch den veränderten Blutfarbstoff zustande. Von diesen Vorgängen hängen die objectiven Symptome und pathologischen Befunde ab; es sind, außer dem Auftreten von Blutfarbstoff im Harn, Verminderung oder fast Unterdrückung der Harnsekretion, Verfärbungen der Haut, auch icterische, Allgemeinleiden unter dem Bilde urämischer Erscheinungen, die unter Koma, Convulsionen und Collaps zum Tode führen können.

Experimentell läßt sich während des Lebens die Methämoglobinbildung mit Sicherheit nur an Hunden und Katzen erzeugen. Bei der Einführung in den Magen sind dazu 1—2 g Natriumchlorat pro kg Körpergewicht erforderlich (Marchand, 1887). Dann stellen sich die gleichen Veränderungen des Blutes, der Nieren und des Harns mit ihren Folgen ein, wie bei den Vergiftungen an Menschen.

Rieß²⁾ machte in tödlich verlaufenden Fällen von Vergiftungen mit chlorsaurem Kalium an Menschen die Beobachtung, daß das Hämoglobin

1) Marchand, Virchows Arch. 77. 455. 1879; Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 201. 1886; 23. 273. 1887.

2) L. Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 460.

in Form von kleinen Kugeln und Körnchen sich von dem Stroma der Blutkörperchen abgelöst hatte, und daß diese Hämoglobinpartikelchen zum Teil noch in den Blutkörperchen lagen und zum Teil frei im Serum sich fanden. Auch füllten sie einen Teil der Harnkanälchen in Form von Cylindern aus. Dabei war das Epithel gut erhalten. An Kaninchen (Rieß) und an Hunden (Winogradow, 1907) konnten diese Veränderungen an den Blutkörperchen experimentell hervorgerufen werden. Vielleicht sind diese Hämoglobinteilchen durch Rückbildung aus dem Methämoglobin entstanden.

Kaninchen sterben nach ausreichend großen Gaben von chlorsaurem Kalium bei jeglicher Art der Application und bei jeder Dauer des Verlaufs an den Kaliumjonenwirkungen auf Herz und Nervensystem, nach 8—12 g Natriumchlorat an den allgemeinen Salzwirkungen. Auch bei der Einspritzung von Natriumchlorat in das Blut dieser Tiere, in Gaben von 1 g auf 1 kg Körpergewicht, tritt niemals während des Lebens Methämoglobin im Blute oder im Harn auf (Stokvis¹⁾). J. Cahn²⁾ suchte die Methämoglobinbildung an Kaninchen dadurch herbeizuführen, daß er bei den Tieren vor der Application des Natriumchlorats krankhafte Veränderungen hervorbrachte. Aber sie bleibt auch aus, wenn durch Eingeben von Salzsäure die Alkaleszenz des Blutes soweit vermindert wird, als es die Tiere eben noch vertragen (vergl. Gruppe der Säuren), oder wenn durch Einatmen von Kohlensäure die Menge der letzteren im Blute vermehrt wird, so daß Dyspnoe und Narkose entstehen. Ebenso wenig veranlaßte die gleichzeitige Einspritzung von Natriumchlorat und von Blut, in welchem durch Verdünnen mit Wasser die Blutkörperchen zerstört waren, in die Venen das Auftreten von Methämoglobin. Versuche an Kaninchen, an denen durch Injection fauler Substanzen eine Steigerung der Körpertemperatur erzeugt war, fielen ebenfalls negativ aus, bis auf einen Fall, in welchem sich unmittelbar vor dem Tode schwache Spectralstreifen des Methämoglobins erkennen ließen.

Cushny³⁾ untersuchte den Einfluß verschiedene Salze oxydierender Säuren auf die Methämoglobinbildung und fand, daß die Chromate, Permanganate und die Salze der Ferricyanwasserstoffsäure die Umwandlung des Oxy-

1) Stokvis, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21**. 195. 1886.

2) Cahn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 180. 1887.

3) Cushny, On the Action of oxidising Salts. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 126.

hämoglobins in Methämoglobin unmittelbar herbeiführen, während die Chlorate und Bromate dies verhältnißmäßig langsam tun, und die Jodate, wie es schon v. Mering beobachtet hatte, diese Umwandlung so gut wie gar nicht bewirken, nach Takayama anscheinend infolge der Bildung eines unlöslichen Jodhämoglobins.

Von dem in den Magen aufgenommenen chlorsauren Kalium wurden in allen bisher nach zuverlässigen Methoden ausgeführten Untersuchungen in einzelnen Fällen 96—98% und durchschnittlich 90% unverändert im Harn wiedergefunden (Isambert, 1856; Rabuteau, 1868; v. Mering, 1885; Gaehdgens, 1886; Stokvis, 1886¹⁾).

Das Natriumperchlorat²⁾ bewirkt bei Fröschen in Gaben über 15 mg an den Muskeln fibrilläre und krampfartige Zuckungen, ähnlich wie das Guanidin, ferner eine der Coffeinstarre ähnliche Steifigkeit der Muskeln und Veränderungen der Zuckungscurve der letzteren wie das Veratrin. Zuletzt erfolgen ohne Convulsionen Lähmung und Tod.

An Mäusen, Ratten und Meerschweinchen herrschen nach 0,1—0,2 g subcutan tetanische Krämpfe vor, an Kaninchen, Katzen und Hunden ist das Salz kaum wirksam.

Die Perchlorsäure, HClO_4 , unterscheidet sich von der Chlorsäure, HClO_3 , dadurch, daß sie auch gegen Säuren sehr widerstandsfähig ist.

7. Die Wirkungen des Fluornatriums, also der Fluorionen, betreffen die Funktionsgebiete des Mittelhirns und des verlängerten Marks, die erst erregt und dann gelähmt werden. Dem entsprechend kommt es anfänglich zu Beschleunigung und Vertiefung der Atemzüge und zu convulsivischen Krämpfen, worauf Collapszustände und allgemeine Lähmung folgen und der Tod durch Respirationsstillstand verursacht wird. Frühzeitig beteiligen sich auch die Gefäßnervencentren an der Lähmung, während das Herz bis zum Tode der Tiere direkt nicht betroffen zu werden scheint, obgleich bei Fröschen die Muskulatur des Herzens und auch des Skeletts nicht unbeeinflusst von dem Fluornatrium bleibt.³⁾ Bemerkenswert ist, daß bei den vergifteten Tieren regelmäßig Speichelfluß auftritt. Die tödlichen Gaben des Fluornatriums betragen bei subcutaner Injection 0,10—0,15 g für jedes kg Tier.

1) Literatur bei Stokvis, a. a. O. oben S. 434.

2) Kerry u. Rost, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **39**. 144. 1897.

3) Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25**. 203. 1889; **27**. 108. 1890; H. Schulz, ibid. **25**. 326. 1889.

8. Das **schwefligsaure Natrium**, $\text{Na}_2\text{SO}_3 + 7\text{H}_2\text{O}$, verursacht im wesentlichen Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens. Pfeiffer¹⁾ wandte für seine Versuche aus umkristallisiertem, sulfatfreiem, neutralem Natriumsulfit frisch bereitete Lösungen an und fand, auf wasserfreies Salz, Na_2SO_3 , berechnet, als tödliche Gaben für Frösche 40 mg, entsprechend 20 mg SO_2 , bei subcutaner Injection für 1 kg Kaninchen 0,6 g, für 1 kg Hund und Katze 1,3–1,6 g, entsprechend 0,3 und 0,6–0,8 SO_2 . An den letztgenannten Tieren tritt auch nach subcutaner Application Erbrechen ein. In den Lungen, den Nieren sowie im Magen und Darm finden sich nach dem Tode Blutaustretungen (Kionka²⁾). Bei der Application in den Magen wird schweflige Säure oder Schwefeldioxyd frei und beeinflusst die Versuchsergebnisse.

Die Verbindungen der schwefligen Säure mit Aldehyden, Aceton, Zucker wirken nach den Untersuchungen von Rost und Franz³⁾ nicht anders als das Natriumsulfit, weil aus ihnen im Organismus schweflige Säure abgespalten wird. Ihre Giftigkeit wächst mit ihrer Dissociationsfähigkeit in wässriger Lösung. Die tödlichen Gaben ihrer Natriumsalze pro kg Kaninchen betragen bei der Resorption vom Magen, auf SO_2 berechnet, für die formaldehydschweflige Säure 1,5 g SO_2 , die acetaldehydschweflige 1,0, die glykoseschweflige 0,4 und für das Natriumsulfit, wie bereits angegeben, 0,6 g. Die aldehydschweflige Säure findet sich im Wein infolge des Schwefelns der Fässer.

Nach der Aufnahme von Sulfiten geht höchstens 1 % der zugeführten schwefligen Säure unverändert in den Harn über. Der Rest findet sich hier in Form von Sulfaten (Franz und Sonntag⁴⁾).

1) Pfeiffer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 261. 1890.

2) Kionka, Ztschr. f. Hygiene u. Infectiouskrankh. **22**. 351. 1896.

3) Rost u. Franz, Vergleichende Untersuchungen der pharmakologischen Wirkungen der organisch gebundenen schwefligen Säuren und des neutralen schwefligsauren Natriums. Sonderabdruck aus; „Arbeiten aus d. Kaiserlichen Gesundheitsamt“. **21**. 312. 1904.

4) Franz u. Sonntag, Ausscheidung von schwefliger Säure beim Menschen in Versuchen mit schwefligsaurem Natrium u. mit Natriumsalzen gebundener schwefliger Säure. Sonderabdr. aus „Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt“. Bd. **28**. S. 225. 1908.

9. Die **Borsäure**, $B(OH)_3$, und der **Borax**, $Na_2B_4O_7 + 10H_2O$, sind die einzigen Borsäurepräparate, welche eine therapeutische Bedeutung haben und toxikologisch in Frage kommen. Abgesehen von der alkalischen Reaktion des Borax, können beide in bezug auf die Art ihrer Wirkungen als gleichartig angesehen werden, weil die Säurewirkung der freien Säure unerheblich ist und die Tetraborsäure des Borax nicht anders als die gewöhnliche Borsäure zu wirken scheint. Wir haben es daher in allen Fällen nur mit Ionenwirkungen zu tun, die im wesentlichen den Magen und Darmkanal betreffen¹⁾.

Kaninchen gehen nach 0,3—1,0 g Borsäure, die im freien Zustande oder in Form von Borax unter die Haut gespritzt wird, in manchen Fällen schon nach 10—20 Stunden, in anderen erst nach einigen Tagen zugrunde, bleiben aber zuweilen auch am Leben. Stets, selbst wenn die entsprechenden Erscheinungen während des Lebens ausbleiben, finden sich nach dem Tode, wenn dieser infolge der Vergiftung oder durch Tötung der Tiere herbeigeführt wird, meist tiefgreifende Veränderungen im Magen und Darmkanal, deren Schleimhaut mehr oder weniger hochgradige hyperämische Rötung mit Blutaustretungen sowie starke Injection und Schwellung der Plaques aufweist. Auch andere Organe sind meist sehr blutreich, und es werden an ihnen ebenfalls Blutaustretungen angetroffen. Wenn größere Mengen von Borsäure in den Magen eingeführt werden, so kann es zu einem Erguß von Flüssigkeit in diesen und den Darmkanal kommen.

Während des Lebens treten unter den Erscheinungen die Durchfälle in den Vordergrund, an Hunden auch Erbrechen. Der Harn, dessen Menge zu Anfang der Vergiftung vermehrt ist, enthält bei längerer Dauer der letzteren Eiweiß. Ob die während der Vergiftung allmählich sich entwickelnden Lähmungs- und Collapserscheinungen von einer direkten Wirkung der Borsäure auf das Centralnervensystem abhängen oder Folgen der durch Hyperämien und Blutaustretungen charakterisierten Gefäßveränderungen sind, ist einstweilen mit

1) Untersuchungen u. Angaben über die Wirkungen der Borsäure und des Borax sowie die ausführliche Literatur bei Rost, Sonderabdr. aus: „Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt“. 19. 1. 1902; Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 7 u. 8; Arch. internat. de Pharmacodyn. 15. 291. 1905.

Sicherheit nicht zu entscheiden, doch ist die letztere Art der Genese die wahrscheinlichere, da selbst größere Gaben von neutral reagierendem borsauerm Natrium an Fröschen keine Wirkungen auf das Centralnervensystem hervorbringen.

Im großen und ganzen bietet die Borsäurevergiftung, abgesehen von den graduellen Unterschieden, eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit der Arsenvergiftung. Wie das Arsen bringt die Borsäure unabhängig von ätzenden und nekrotisierenden Eigenschaften Hyperämien, und zwar anscheinend Capillarhyperämien, und Blutaustretungen hervor. Auffallend ist auch die Beteiligung der Haut an solchen Vorgängen. Die Innenfläche derselben ist, wie Rost ausdrücklich hervorhebt, bei den vergifteten Kaninchen stark injiziert, und bei Menschen hat man selbst nach der arzneilichen Anwendung der Borsäure Hautexantheme beobachtet. Nach allem erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß es sich auch bei der Borsäure wie beim Arsen um ein Capillarengift, aber um ein verhältnißmäßig schwach wirkendes, handelt.

Daß andere Wirkungen nicht wesentlich in Betracht kommen, dafür spricht der Umstand, daß der Ausgang der Borsäurevergiftung innerhalb gewisser Grenzen von der Gabe unabhängig ist. Die Tiere sterben, wie bei der Arsenvergiftung, an den Folgen der Verletzung der peripheren Gefäße und der dadurch betroffenen Organe.

Die Wirkung kleiner Borsäuregaben macht sich in Versuchen an Menschen und Tieren durch Störungen der Verdauung und Resorption und infolgedessen durch Einschränkung der Ausnutzung der Nahrungsmittel geltend. Laut Bekanntmachung des Bundesrates vom 18. Februar 1902 dürfen im Deutschen Reich die Borsäure und ihre Salze bei der gewerblichen Zubereitung von Fleisch nicht angewendet werden, wie es früher geschah, um das Fleisch zu conservieren. In verschiedenen Fleischconserven hat man gewöhnlich 0,3—0,5 % seltener 1,0—3,0 % Borsäure gefunden. Aber selbst Concentrationen von 5 % vermögen nur die Keime weniger Bakterienarten in ihrem Wachstum zu unterdrücken; zu diesen gehören die Fleischvergiftungsbacillen nicht.¹⁾ Die Borsäure ist nicht ausreichend, um für sich allein das Fleisch vor Fäulniß zu schützen. Sie unterstützt nur die Haltbarkeit der Fleischconserven.

1) Vergl. Rost, Haltbarmachung des Fleisches. Sonderabdr. aus dem Handbuch der technischen Mykologie. Jena, Fischer, 1907. S. 415.

Die Art der Wirkung der Borsäure auf die Verdauungsorgane läßt das Verbot ihrer Anwendung für die gedachten Zwecke vollkommen gerechtfertigt erscheinen. Zwar ist nicht zu befürchten, daß durch den Genuß von borsäurehaltigem Fleisch unmittelbar eine charakteristische Vergiftung herbeigeführt werden könnte, wohl aber ist es nicht ausgeschlossen, daß eine während längerer Zeit fortgesetzte oder dauernde Aufnahme selbst kleinerer Borsäuremengen zu Gesundheitsstörungen Anlaß gibt, wie sie auch aus anderen Ursachen entstehen können. Dann wird es vielleicht schwer oder unmöglich sein, zu beweisen, daß in einem solchen Falle die Erkrankung in der Tat von der Borsäure verursacht ist. Aber das ändert nichts an der Zweckmäßigkeit, diese Substanz von Nahrungs- und Genußmitteln fernzuhalten.

10. Die **Phosphorsäure** hat in Form verschiedener Verbindungen eine große physiologische Bedeutung, wobei ihre Ionenwirkungen anscheinend nicht in Betracht kommen. Sie dient zum Aufbau phosphorsäurehaltiger Gewebe und Gewebsbestandteile und findet sich in den Knochen als Phosphat, in den Zellkernen als Nucleinsäure, im Nervensystem und Eidotter als Lecithin und neben diesem im letzteren auch als Phosphorsäure-Eiweiß. Diese Verbindungen und außerdem die pflanzlichen Glykosid-Lecithine oder Phosphatide sind es auch, welche dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden.¹⁾ Aus dem Lecithin und Phosphoreiweiß der Eier entstehen beim Brüten alle phosphorsäurehaltigen Bestandteile des Organismus. Im ausgebildeten Tierkörper werden diese Bestandteile wahrscheinlich durch Synthese aus den mit der Nahrung aufgenommenen Phosphaten gebildet. Vielleicht vollzieht sich dieser Aufbau noch leichter und sicherer, wenn dem Organismus ein Phosphorsäure-Eiweiß zugeführt wird, welches im Magen und Darmkanal nicht durch die Verdauung unter Auftreten von Phosphorsäure oder Phosphaten gespalten wird. Diese Fragen harren noch der Entscheidung, die eine rationelle Versorgung des Organismus mit dem Material zum Aufbau der phosphorhaltigen Gewebe ermöglichen wird.

Marfori²⁾ kommt in seinen Versuchen an Hunden zu dem

1) Vergl. Heubner u. Reeb, Über Menge und Verteilung des Phosphors in einigen Nahrungsmitteln. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908, S. 265.

2) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementb. 1908, S. 378.

Resultat, daß nach der subcutanen Injection des aus Lecithin dargestellten, linksdrehenden glycerinphosphorsauren Natriums ein Teil der Phosphorsäure, wie es vom Lecithin selbst von verschiedenen Seiten festgestellt ist, im Organismus zurückgehalten, also assimiliert wird, während dagegen die unter die Haut eingespritzte synthetische, optisch inaktive Glycerinphosphorsäure vollständig im Harn zur Ausscheidung kommt.

1. Natrium chloratum, Chlornatrium, Kochsalz. Messerspitzen- oder teelöffelweise.

2. Ammonium chloratum, Chlorammonium, Salmiak. Gaben 0,3—1,2.

3. Kalium bromatum, Bromkalium. In 2 Wasser löslich. Gaben 0,5—3,0, täglich bis 10,0—15,0.

4. Natrium bromatum, Bromnatrium. In 1,2 Wasser und 5 Weingeist löslich. Gaben wie beim Bromkalium.

5. Ammonium bromatum, Bromammonium. In Wasser leicht, in Weingeist schwer löslich. Gaben wie beim Bromkalium.

6. Kalium jodatum, Jodkalium. In 0,75 Wasser löslich. Gaben 0,1—0,6, täglich 1,5—2,0, in wäßriger Lösung. Gleichzeitiges Einnehmen von Säuren und Metallsalzen ist zu vermeiden; zweckmäßig ist ein Zusatz von Natriumcarbonat, um die Zersetzung im sauren Magensaft zu verhindern.

7. Unguentum Kalii jodati. Jodkalium 20, Wasser 15, Schweineschmalz 165, Natriumthiosulfat 0,25. Unwirksam und ganz überflüssig.

8. Natrium jodatum; Jodnatrium; weißes Pulver. Gaben wie beim Jodkalium.

9. Kalium nitricum und Natrium nitricum, salpetersaures Kalium (Salpeter) und salpetersaures Natrium. Veraltet.

10. Charta nitrata, mit Salpeter getränktes Papier. Der übelriechende Rauch wird eingeatmet und ist geeignet, die Respirationsorgane zu schädigen.

11. Kalium chloricum, chlorsaures Kalium. In 16 Wasser und 130 Weingeist löslich. Als Gurgelwasser in 5 % Lösung. Gaben innerlich 0,1—0,6, täglich bis 5,0—8,0, in wäßriger Lösung.

12. Liquor Natrii silicici, Natronwasserglas. Spec. Gew. 1,3—1,4. Zugleich ein alkalisches Mittel; wird merkwürdigerweise auch innerlich gegeben.

Die folgenden Salze können wegen ihrer Umwandlung im Blute in Carbonate auch zu den Alkalien gerechnet werden, und es wird von ihnen noch besonders die Rede sein.

*13. Kalium aceticum, Kaliumacetat, essigsäures Kalium. Gaben 2,0—4,0, täglich 8,0—12,0.

14. Liquor Kalii acetici; aus Kaliumbicarbonat durch Neutralisieren mit Essigsäure dargestellt. Er enthält 33 % Kaliumacetat. Gaben 2,0—10,0.

15. *Natrium aceticum*, Natriumacetat. Verwitternde Kristalle, in 1,4 Wasser und 23 Weingeist löslich; reagiert alkalisch. Gaben wie beim Kaliumacetat.

16. *Potio Riveri*, Riverscher Trank. Citronensäure 4, Wasser 190, Natriumcarbonat 9.

17. *Baryum chloratum*, Chlorbaryum. Gaben 0,02—0,05, 2—3 mal täglich.

2. Gruppe des Glaubersalzes

oder der schwer resorbierbaren, abführenden Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle.

Es gehören zu dieser Gruppe die in Wasser leicht löslichen, im Darmkanal schwer resorbierbaren und deshalb abführend wirkenden Salze der Alkalien und alkalischen Erden, deren typische Glieder das Natriumsulfat oder Glaubersalz und das Magnesiumsulfat oder Bittersalz sind. Ihnen schließen sich andere Magnesiumverbindungen, einzelne Phosphate und Tartrate und von nicht officinellen Salzen das unterschwefligsaure Natrium, das Ferrocyankalium und Ferrocyanatrium und die äthylschwefelsauren Alkalien an.

Durch die gleichen Eigenschaften wie diese Salze wirken auch in Wasser leicht lösliche ungiftige organische Stoffe abführend, wenn sie im Darmkanal schwer resorbiert werden. Dies Verhalten zeigen einzelne Zuckerarten, unter denen indeß nur der Mannit praktisch in Betracht kommt. Colloïdale organische Stoffe, die ihres hohen Moleculargewichts wegen im gelösten Zustande keine erheblichen molecular-physikalischen Eigenschaften entfalten, rufen direkt auch keine Stuhlentleerungen hervor, können aber ihr Zustandekommen in der bereits bei den einhüllenden Mitteln angegebenen Weise begünstigen.

Wegen ihrer geringen Neigung, geschlossene Membranen auf osmotischem Wege zu passieren, dringen die abführenden Salze nur schwer in die Gewebe ein und verursachen deshalb an der Haut und den Schleimhäuten keine erhebliche Reizung.

Die Ursache der abführenden Wirkung der Salze dieser Gruppe ist unzweifelhaft darin zu suchen, daß sie im Magen und Darmkanal im Gegensatz zu denen der Kochsalzgruppe nur langsam resorbiert werden, das Wasser in Form ihrer

Lösungen gebunden halten und seine Aufsaugung verhindern. Infolgedessen gelangt der Dünndarminhalt nicht nur in flüssigem Zustande in den Dickdarm, sondern bleibt auch hier vor der Eindickung bewahrt und wird mit dem größten Teil des Salzes in Form von flüssigen Stühlen entleert. Obgleich diese Salze nur in geringem Grade locale Reizung bedingen, so vermögen sie doch an dem empfindlichen Darm die Peristaltik bis zu einem gewissen Grade zu verstärken, wodurch die Entleerung der Fäces beschleunigt wird.

Trotz dieser einfachen molecular-physikalischen Verhältnisse, von welchen die Wirkung der schwer resorbierbaren Salze abhängt, sind dennoch nicht alle im Darm sich abspielenden Vorgänge genügend klar gestellt. Es handelt sich dabei im wesentlichen um die eingehend untersuchte und trotzdem viel umstrittene Frage, ob und unter welchen Umständen die abführenden Salze einen Erguß von Flüssigkeit in den Darm veranlassen. Die Beantwortung dieser Frage ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, weil die unter verschiedenen Bedingungen durch experimentelle Untersuchungen an Tieren erlangten Resultate weder untereinander eine ausreichende Übereinstimmung zeigen, noch auch ohne weiteres auf die Verhältnisse übertragen werden können, unter denen diese Abführmittel am Menschen zur Wirkung gelangen.

Nachdem Poiseuille (1828) und Liebig (1839) die Ansicht ausgesprochen hatten, daß die abführenden Salze bei größerer Concentration durch eine osmotische Wasserentziehung eine Transsudation aus dem Blute in den Darm veranlassen, zeigte Aubert¹⁾, daß die Concentration der Salzlösungen für die Wirkung gleichgültig ist, daß demnach bei dem Zustandekommen der letzteren eine Wasserentziehung aus dem Blute nicht im Spiele sein kann. Buchheim und H. Wagner²⁾ bestätigten (1853) die Unabhängigkeit der Wirkung von der Verdünnung der verabreichten Lösung und stellten fest, daß nur dann reichliche Mengen von Glaubersalz resorbiert werden, wenn die Gaben so klein sind, daß sie keine stärkeren Stuhlentleerungen hervorbringen. Während in Versuchen an Menschen nach einer Gabe von 30 g des kristallisierten Salzes nur 4—14 % desselben in den Harn übergingen, wurden von 20 g

1) Aubert, Ztschr. f. rat. Med. 2. Reihe. 2. 225. 1852.

2) Buchheim, Arch. f. physiol. Heilk. 13. 93. 1854.

rund 25—35 % und von den kaum noch wirksamen Gaben von 10 g sogar 70—90 % durch die Nieren entleert. Werden gleichzeitig Glaubersalz und Kochsalz eingenommen, so erreicht die Ausscheidung des teilweise resorbierten Glaubersalzes erst ihr Maximum, wenn die des Kochsalzes bereits vollständig beendet ist. Infolge dieser langsamen Resorption hält das Glaubersalz sein Lösungswasser im Darm zurück und verhindert in dieser Weise die Eindickung des Darminhalts, so daß dieser im flüssigen Zustande entleert wird.

Von einem Erguß von Flüssigkeit in den Darm kann bei Anwendung ganz verdünnter, aber noch wirksamer Lösungen nicht die Rede sein. Daß aber ein solcher unter besonderen Umständen in der Tat eintritt, beweisen die Versuche von Colin (1854), Moreau (1870), Brunton (1874), Leubuscher¹⁾ u. a. Diese Autoren injicierten an Pferden, Hunden und Kaninchen nach Eröffnung der Bauchhöhle die Lösung des abführenden Salzes in eine vom übrigen Darm durch Abklemmen oder Abbinden isolierte Darmschlinge und fanden diese nach einiger Zeit oft prall mit Flüssigkeit gefüllt. Aber auch die Salze der Kochsalzgruppe, die nicht abführend wirken, verursachen unter denselben Bedingungen einen Erguß von Flüssigkeit in alle Teile des Darms, in welche ihre concentrirteren Lösungen gelangen (A. Flemming²⁾), sowie auch in den Magen an intacten Tieren (Bunge³⁾).

Bei Menschen erfolgt nach dem Trinken von 5—10 proc. Kochsalzlösungen die Transsudation einer serösen Flüssigkeit in den Magen, deren Alkaligehalt die Säure des Magensaftes neutralisiert (Reichmann⁴⁾).

Zu ganz entgegengesetzten Resultaten führten die Versuche, in denen das abführende Salz nicht in eine nach Eröffnung der Bauchhöhle zugänglich gemachte Darmschlinge, sondern in ein vom übrigen Darm isoliertes, aber unter normalen Verhältnissen ernährtes Darmstück, die bekannte Thirysche Darmfistel, gebracht wurde. Eine Ansammlung von Flüssigkeit in der letzteren findet, wie Thiry (1864) selbst nachwies, nicht statt.

1) Leubuscher, Virchows Arch. **104**. 434. 1886. Literatur.

2) Flemming, a. a. O. oben S. 378.

3) Bunge, a. a. O. oben S. 424.

4) Reichmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 78. 1887.

Falls den durch die Salze bedingten Durchfällen regelmäßig ein durch osmotische Wasserentziehung oder durch Anregung von Sekretionen bedingter Flüssigkeitserguß in den Darm zugrunde läge, so müßten die abführenden Wirkungen mit der Concentration der Lösungen wachsen, und die ohne Wasser im trockenen Zustande gereichten Salze ganz besonders wirksam sein. Die Unabhängigkeit der Wirkung von dem Concentrationsgrad der Lösungen haben, wie oben erwähnt ist, Aubert und dann Buchheim erwiesen. Gibt man Tieren, deren Verdauungskanal frei von Flüssigkeit ist, statt in Lösung das Glaubersalz in Substanz, so tritt nach einer Gabe, die in Form einer Lösung sicher wirksam ist, überhaupt keine Darmentleerung ein. Das Salz wird unter diesen Umständen allmählich resorbiert (Hay¹⁾).

Diese Versuche wurden an Tieren ausgeführt, denen ein paar Tage lang vor der Darreichung des Salzes Wasser und flüssige Nahrung entzogen waren, um den Darm völlig frei von Flüssigkeit zu machen. Es liegt daher der Einwand nahe, daß nicht der Mangel an Flüssigkeit im Darm, sondern die Concentration des Blutes, also der Mangel des letzteren an disponibelem Wasser für einen Erguß, die Ursache des Ausbleibens der Durchfälle sei. Allein auch nach der Injection von Wasser in das Blut bleibt eine sehr concentrirte Glaubersalzlösung beim Hungertier unwirksam (Hay). Bringt man andererseits in den im Kochsalzbade freigelegten, völlig leeren Darm hungernder und durstender Kaninchen oder Katzen Salzlösungen, welche nur 2—3 % Na_2SO_4 oder NaCl enthalten, so erfolgt dennoch ein Erguß von Flüssigkeit, deren Menge mit der Concentration der angewendeten Lösungen wächst und die nur reichliche Mengen von Schleim, aber kein Eiweiß und keine Bestandteile von Sekreten enthält, also sicher durch osmotische Wasserentziehung in den Darm gelangt ist (A. Flemming²⁾).

Das Blut wird nach dem Einnehmen von Glaubersalz bei Menschen und Tieren zwar reicher an roten Blutkörperchen (Hay), doch braucht diese Concentration nicht von einer Ver-

1) M. Hay, An experimental investigation of the physiological action of saline cathartics. Edinburgh 1884; u. Journ. of Anat. and Physiol. vol. 16 u. 17. 1883 u. 1884. Geschichte und ausführliche Literatur.

2) Flemming, a. a. O. oben S. 378 u. 445.

mehrerung der Darmsekretionen (Hay) abzuhängen, sondern ist vielmehr in dem mangelhaften Ersatz des durch Haut, Lungen und Nieren ausgeschiedenen Wassers infolge der Verhinderung seiner Resorption im Darmkanal zu suchen.

Auf Grund der vorstehend mitgetheilten Tatsachen läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden, ob und unter welchen Umständen beim Menschen durch die abführenden Salze ein Erguß von Flüssigkeit in den Darm herbeigeführt wird. Am leichtesten könnte ein solcher eintreten, wenn in hydropischen Zuständen das Blut und die Gewebe sehr wasserreich sind und concentrirtere Lösungen von Glauber- und Bittersalz verabreicht werden. Dagegen darf man mit Gewißheit annehmen, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der Anwendung verdünnterer Lösungen, z. B. in Form der Bitterwässer, die flüssigen Stuhlentleerungen lediglich dadurch zustande kommen, daß das Wasser im Darmkanal in der oben angegebenen Weise zurückgehalten wird.

Man hat auch angenommen, daß die abführende Wirkung der Salze dieser Gruppe nach ihrem Übergang in das Blut durch eine spezifische Erregung der Darmnerven und Beschleunigung der Peristaltik zustande kommt (Aubert, 1852). Dieser Anschauung widerspricht aber die Tatsache, daß nach der Einspritzung von Glaubersalz in das Blut die Fäcalsmassen nicht nur nicht flüssiger werden, sondern im Gegenteil wegen der verstärkten Aufsaugung im Darm als Folge der vermehrten Ausfuhr von Wasser durch die Nieren bei der Ausscheidung des Salzes eine consistentere Beschaffenheit annehmen (Buchheim¹⁾).

Auch das Magnesiumcarbonat und die gebrannte Magnesia wirken abführend, weil sie im Darmkanal, wie Buchheim²⁾ und seine Schüler nachgewiesen haben, durch die daselbst befindliche Kohlensäure in das relativ leicht lösliche und sehr schwer resorbierbare Doppelcarbonat umgewandelt werden. Alle Magnesiumsalze gehen im Darm durch Umsetzung mit dem Natriumcarbonat in die kohlensaure Verbindung über. Bei der Resorption folgt jedes der dabei entstandenen Salze seinem eigenen Gesetze. Daher wird nach der Einverleibung von Bittersalz im Verhältniß zur Schwefelsäure mehr Magnesia mit den Fäces als mit dem Harn entleert, und umgekehrt erscheint im letzteren mehr Schwefelsäure als

1) Buchheim, a. a. O. oben S. 444.

2) Buchheim, Arch. f. phys. Heilk. 16. 234. 1857.

der Steigerung der hier auftretenden Magnesiummenge entspricht (Aubert, 1852; Buchheim und Kerkovius, 1855¹⁾).

Daß die abführenden Salze schwer resorbierbar sind, beweist die Art ihres Überganges in den Harn. Je länger sie im Darmkanal verweilen, z. B. wenn man die Stuhleentleerungen durch Morphin oder Gerbsäuren unterdrückt (Buchheim²⁾) oder nur kleine Mengen des Salzes mit wenig Wasser anwendet, in desto reichlicherem Maße erfolgt die Resorption und die Ausscheidung im Harn. Nur ganz verdünnte, 0,12—0,25 % Glaubersalz enthaltende Lösungen werden in einem Thirty-Vellaschen Darmstück so rasch wie Wasser resorbiert (Gumilewski³⁾). Daher nimmt der Harn nach kleineren Gaben von weinsaurem Kalium-Natrium (Seignettesalz) regelmäßig eine alkalische Reaktion an, nach größeren nur dann, wenn keine Durchfälle erfolgen (Laveran und Millon, 1844). Auf solchen Verhältnissen beruht es auch, daß das Kaninchen mit seinem längeren Darm zehnmal mehr Calcium- und Magnesiumphosphat resorbiert und im Harn ausscheidet als der Hund (Buchheim und Körber⁴⁾).

Nach der Injection eines Gemisches von Chlornatrium und Natriumsulfat überwiegt im Harn auf der Höhe der Diurese das Chlornatrium, beim Abklingen der Harnabsonderung sinkt seine Ausscheidung rasch, während der Abfall der Sulfatausscheidung ein langsamer ist. Die abführenden Salze werden also nicht nur langsamer resorbiert, sondern auch langsamer durch die Nieren ausgeschieden als das Kochsalz (Cushny⁵⁾).

Aus der Wirkungsweise der abführenden Salze ergeben sich mancherlei **Regeln für ihre praktische Anwendung**. Vor allen Dingen ist es zweckmäßig, sie nicht in großer Concentration oder gar in Pulverform, sondern in verdünnten Lösungen zu geben. Sehr geeignet sind daher die natürlichen Bitterwässer. Doch kommt es nicht darauf an, ob das eine etwas concentrierter ist als das andere und ob es an nebensächlichen Bestandteilen, z. B. an Calciumsalzen, einen größeren oder geringeren Gehalt besitzt. Darauf pflegt aber die Reklame bei der Empfehlung der einzelnen Mineralwässer ein großes Gewicht zu legen.

Bei längerem Verweilen im Magen verursachen größere Mengen von Salzlösungen leicht Störungen der Magen-

1) Buchheim, a. a. O. oben S. 447.

2) Buchheim, a. a. O. oben S. 444.

3) Gumilewski, Pflügers Arch. **39**. 584. 1886.

4) Körber, Beiträge zur Kenntniß des Überganges der Kalk- und Magnesiumsalze ins Blut. Diss. Dorpat 1861.

5) Cushny, On saline Diuresis. The American Journ. of Physiology. vol. VI. March 1902.

funktionen. Die salinischen Abführmittel sind daher bei Kranken, welche beständig im Bette liegen, nur mit einiger Vorsicht zu gebrauchen, namentlich ist ihre öftere Anwendung während längerer Zeit zu vermeiden, weil in der Ruhe und bei horizontaler Lage der Übertritt des Mageninhalts in den Darm erschwert ist. In anderen Fällen hat man dafür Sorge zu tragen, daß die Salzlösung den Magen sobald als möglich verläßt. Diesen Sinn hat der übliche Spaziergang, den die Badeärzte bei täglichem, wochenlang fortgesetztem kurnmäßigem Gebrauch der abführenden Mineralwässer den Kranken nach jedem Trinken verordnen. Der Zweck derartiger Kuren ist hauptsächlich wohl darin zu suchen, daß der Darm, in welchem Gärungs- und Fäulnißvorgänge schon unter gewöhnlichen Verhältnissen stattfinden und in Krankheiten zuweilen in verstärktem Maße auftreten, durch die reichliche Zufuhr abführender Wässer und durch die regelmäßige vollständige Entleerung seines Inhalts gleichsam ausgespült und desinficiert wird.

Da die abführenden Salze nur eine geringe Reizung verursachen, so dürfen sie auch in solchen Fällen gebraucht werden, in denen es darauf ankommt, in entzündlichen und anderen fieberhaften Krankheiten den Darm zu entleeren, ohne ihn zu reizen, weil jede Reizung das Fieber verstärken könnte. Die alte Auffassung von der „antiphlogistischen Wirkung der Mittelsalze“ ist von diesen negativen Eigenschaften abzuleiten. Ein günstiger Einfluß auf die Entzündung und das Fieber läßt sich nur mit der Darmentleerung in Zusammenhang bringen. Bei diesem Vorgang entsteht ein verstärkter Blutzufluß zum Darm, durch welchen vermutlich eine Fluxion nach den erkrankten Organen, z. B. der Lunge, gemäßigt und der Ablauf der Erkrankung in günstiger Weise beeinflusst wird.

Ist aber der Darmkanal selber der Sitz einer entzündlichen Erkrankung, so genügt sogar die schwache Reizung, die das Glaubersalz und Bittersalz bedingen, um die Entzündung zu steigern. Man gibt in derartigen Fällen daher anderen Mitteln, z. B. dem Kalomel, den Vorzug.

Nicht ungeeignet ist die Combination der abführenden Salze mit solchen Mitteln, welche durch Verstärkung der peristaltischen Bewegungen Darmentleerungen bewirken. Unter ihnen ist die Senna besonders zweckmäßig, weil sie an-

scheinend in erster Linie die Darmganglien erregt, ohne entzündliche Reizung zu verursachen. Der Wiener Trank (oben S. 387) ist daher ein ganz rationelles Abführmittel.

1. **Natrium sulfuricum**, Glaubersalz, $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10\text{H}_2\text{O}$; in 3 Wasser löslich. Gaben 30,0, meist eßlöffelweise in wäßriger Lösung, am besten ohne alle Geschmackscorrigentien.

2. **Natrium sulfuricum siccum**, entwässertes Glaubersalz; zu Pulvermischungen zu verwenden.

3. **Kalium sulfuricum**, Kaliumsulfat, K_2SO_4 .

4. **Sal Carolinum factitium**, künstliches Karlsbader Salz. Entwässertes Glaubersalz 44, Kaliumsulfat 2, Kochsalz 18, Natriumbicarbonat 36.

5. **Natrium thiosulfuricum**, Natriumthiosulfat, unterschwefligsaures Natrium. Große, leicht lösliche Kristalle. Durch Säuren wird es unter Entwicklung von schwefeliger Säure und Abscheidung von Schwefel zersetzt. Bindet freies Jod.

6. **Tartarus depuratus**, saures weinsaures Kalium, Weinstein; in 192 Wasser löslich. Gaben 0,5–4,0.

7. **Kalium tartaricum**, Kaliumtartrat; in 0,7 Wasser löslich.

8. **Tartarus natronatus**, Kalium-Natriumtartrat, Seignettesalz; in 1,4 Wasser löslich. Gaben bis 30,0.

9. **Pulvis aërophorus laxans**, abführendes Brausepulver. Jede Dosis besteht aus Seignettesalz 7,5 und Natriumbicarbonat 2,5 in einer gefärbten (blauen) und Weinsäure 2 in einer weißen Kapsel.

10. **Tartarus boraxatus**, Boraxweinstein. Borax 2, Weinstein 5, Wasser 15, die Lösung zur Trockene eingedampft.

11. **Magnesium sulfuricum**, Magnesiumsulfat, Bittersalz, $\text{MgSO}_4 + 7\text{H}_2\text{O}$; in 1,0 Wasser löslich. Gaben wie beim Glaubersalz.

12. **Magnesium sulfuricum siccum**, entwässertes Bittersalz; zu Pulvermischungen.

13. **Magnesium citricum effervescens**, Brausemagnesia. Gemenge von Natrium- und Magnesiumcarbonat und Citronensäure.

Die gebrannte Magnesia und das Magnesiumcarbonat gehören zur Gruppe der Alkalien, wirken aber ebenfalls abführend und könnten deshalb auch hier ihren Platz finden.

14. **Manna**, Manna; der eingetrocknete Saft aus dem Stamm von *Fraxinus Ornus*. Wirksamer Bestandteil ist der Mannit. In der Manna erschweren vermutlich gummiartige colloïdale Substanzen seine Resorption und verstärken damit seine Wirksamkeit. Gaben 5,0–30,0.

15. **Sirupus Mannae**, Mannasirup, Kindersäftchen. Manna 10, Zucker 55 auf 100 Sirup.

Das Tamarindenmus, dem sich von nicht offizinellen Präparaten das Queckenextract, von *Triticum repens*, sowie das Pflaumen- und Hollundermus anschließen, enthält saure Alkalisalze organischer Säuren, deren abführende Wirkung wohl auch durch die Gegenwart colloïdaler Stoffe erhöht wird. Bei den

Traubenkuren ist das saure weinsäure Kalium das Wirksame. Auch die Kuhmolken gehören hierher. Sie werden mittelst Lab-essenz (Liquor seriparus) oder mit 1% Weinstein hergestellt (Serum Lactis dulce und acidum) und erhalten häufig einen Zusatz, z. B. von Tamarindenmus (S. Lactis tamarindinatum).

16. *Pulpa Tamarindorum cruda*, Tamarindenmus; das braunschwarze Fruchtfleisch aus den Hülsen von *Tamarindus indica*; es schmeckt sauer.

17. *Pulpa Tamarindorum depurata*; durch heißes Wasser erweichtes und durch ein Haarsieb geriebenes, mit 20% gepulv. Zucker vermischtes Tamarindenmus. Tee- und eßlöffelweise.

B. Alkalien, Säuren, Halogene und Oxydationsmittel.

Die Alkalien, Säuren, Halogene und die stärkeren Oxydationsmittel verursachen im Gegensatz zu den molecularen Wirkungen der bisher behandelten Agentien eigentliche chemische Veränderungen der Gewebsbestandteile, die man **Ätzung** nennt und die mit den leichtesten, nicht analysierbaren Alterationen des Protoplasmas beginnen und mit völliger Umwandlung und Spaltung aller Substanzen enden, aus denen die Gewebe zusammengesetzt sind. Die Folgen bestehen in Entzündung oder Zerstörung der Gewebe; im letzteren Falle mit entsprechendem Substanzverlust (Ätzung der Chirurgen).

Die veränderten Gewebsbestandteile, ihre Spaltungsprodukte, ferner plastische Exsudate sowie Verbindungen aller dieser Substanzen mit den Componenten des Ätzmittels bilden eine Masse, die man als Ätzschorf bezeichnet. Dieser hat entweder eine weiche Beschaffenheit und hängt nur locker mit dem darunterliegenden unzerstörten Gewebe zusammen, oder er besteht aus einer consistenten, trockenen, fest anhaftenden Masse.

Der Substanzverlust kann auch dadurch herbeigeführt werden, daß die Gewebe nicht direkt zerstört, sondern nur abgetötet und dann nekrotisch abgestoßen werden oder durch eine destructive Entzündung zugrunde gehen. Die Ätzung, welche unmittelbar zur Zerstörung führt, ist stets von einer Entzündung der benachbarten Teile begleitet. Dagegen kann die letztere auch ohne Gewebszerstörung auftreten, wenn die Menge des Ätzmittels und die Dauer seiner Einwirkung ein gewisses Maß nicht übersteigen.

Von der Ätznachte werden alle Gewebselemente — das Bindegewebe, die zelligen Elementarorgane, die Gefäßwandungen, das Blut, die Nerven — mehr oder weniger gleichzeitig betroffen.

In den leichteren Graden hat man es, wie nach der Anwendung der molecular wirkenden Mittel, oft nur mit der sensiblen Reizung und der auf Erweiterung der Gefäße beruhenden aktiven Congestion an der Applicationsstelle zu tun. Der nächste Grad der Ätznachte verursacht die verschiedenen Entzündungsvorgänge: Überfüllung der Capillaren, Exsudation mit oder ohne Blasenbildung an der Haut, Auftreten von Pseudomembranen an den serösen und Schleimhäuten, parenchymatöse Schwellung, Trübung und Wucherung der zelligen Elemente.

Auch der Verlauf und die Ausgänge der durch Ätznachte bewirkten Entzündungen bieten nichts Eigenartiges. Die entzündlichen Veränderungen können in den leichteren Graden vollständig zurückgehen, in den schwereren zur Abtötung, Vereiterung, Erweichung und Schwund der Gewebe führen.

Die toxische Bedeutung vieler chemischen Verbindungen beruht bloß darauf, daß sie durch Ätznachte der Magen- und Darmschleimhaut Gastroenteritis bewirken oder, bei länger fortgesetzter Application kleinerer Mengen, chronische katarrhalische Erkrankungen veranlassen.

Bei der therapeutischen Anwendung der ätzenden Agentien sucht man entweder durch eine gelinde nutritive Reizung Hypertrophien rückgängig zu machen und Exsudate zur Resorption zu bringen (vergl. S. 364) oder durch eine stärkere Ätznachte pathologische Neubildungen und krankhaft veränderte Gewebe zu zerstören und fortzuschaffen. Die Alkalien haben außerdem die Eigenschaft, Horngebilde zu erweichen, Schleim zu lösen, Fett zu emulsionieren und Bindesubstanzen aufzulockern.

Bei den **Säuren und Alkalien** kommt die Eigenschaft sich gegenseitig zu neutralisieren ebenfalls in Betracht. Wo unter normalen Verhältnissen, wie im Magen, sich Säure findet oder, wie im Harn, eine saure Reaktion besteht, da läßt sich durch das Neutralisieren ein erheblicher Einfluß auf die Funktionen und den Zustand der betreffenden Organe ausüben. Die Beseitigung der normalen alkalischen Reaktion der Gewebe kann allein ausreichen, um Veränderungen der Ernährung und der Funktion der betroffenen Gebilde herbeizuführen.

Alle Organe, namentlich auch das Nervensystem, stehen während des Lebens unter dem Einfluß einer beständigen **Alkaliwirkung**, die ausschließlich oder doch vorwiegend vom Natriumcarbonat bedingt wird. Ihre Natur ist bisher noch unbekannt; man weiß nur, daß ihr Fortfall unfehlbar den Tod verursacht. Neutralisiert man an Kaninchen vom Magen aus die Alkalien des Blutes durch Zufuhr von Salzsäure, so stirbt das Tier noch vor dem völligen Aufhören der alkalischen Reaktion des Blutes, also zu einer Zeit, wo von einer direkten Säurewirkung auf das Nervensystem oder auf andere Organe nicht die Rede sein kann. Es handelt sich daher um eine Verminderung der normalen Alkaliwirkung. Da es von vornherein möglich erscheint, die letztere durch Einverleibung von Natriumcarbonat zu verstärken, so ist der Unterschied zwischen der Wirkung der Säuren und Alkalien nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe als ein ausschließlich quantitativer aufzufassen. Das Natriumcarbonat verstärkt im günstigsten Falle die normale Alkaliwirkung, während die Mineralsäuren sie unter gewissen Bedingungen vermindern. Es gibt daher in diesem Sinne keine selbständige Säurewirkung.

Die Wirkungen der Oxydationsmittel und freien Halogene bleiben fast ausschließlich auf die Applicationsstellen beschränkt. Die Ausnahmestellung, die in dieser Beziehung das Jod einnimmt, wird noch besonders erwähnt werden.

Bei der **Anwendung der ätzenden Substanzen** für therapeutische Zwecke kommt es nicht auf eine spezifische Wirkung des Mittels, sondern auf die Beschaffenheit und den Grad der Ätzung an. Die durch die letztere verursachten Veränderungen der Ernährungsvorgänge in den Geweben sind in solchen Fällen das heilsame Moment. Die Erfahrung lehrt, daß, abgesehen von den reflectorischen Wirkungen (vergl. Hautreizmittel), unter dem Einfluß einer anhaltenden localen Reizung krankhafte Produkte in gewissen Fällen zur Resorption gebracht werden. Die Erörterung über die Natur dieser Vorgänge gehört in die allgemeine pathologische Physiologie.

Dieser Sachlage entsprechend ist es an sich gleichgültig, durch welches Mittel die heilsame Reizung hervorgerufen wird. Dagegen ist es von der größten Wichtigkeit, daß diese Wirkung für jeden Fall in der erforderlichen Stärke,

Ausdehnung und Dauer zur Anwendung kommt. Diese Verhältnisse richtig zu bemessen und dann zur Ausführung die passenden Mittel zu wählen, ist eine wichtige Aufgabe der ärztlichen Kunst, deren Lösung durch eine genaue Kenntniß der Eigenschaften und Wirkungen der ätzenden Agentien vermittelt wird.

Mit ähnlichen, aber einfacheren Verhältnissen hat man es bei der chemischen Zerstörung oder chirurgischen Ätzung erkrankter Gewebe und pathologischer Neubildungen zu tun. Auch hier kommt es auf den Umfang der Zerstörung und auf die Auswahl der geeigneten Mittel an.

3. Gruppe der Alkalien.

Zu dieser Gruppe gehören alle Verbindungen der Alkali- und Erdmetalle, welche basische Eigenschaften (alkalische Reaktion) besitzen und keine giftig wirkenden Componenten enthalten. Diesen Anforderungen entsprechen die Hydroxyde, die Carbonate, die basischen Phosphate, der Borax und die fettsauren Salze oder Seifen. Beim alkalisch reagierenden Cyankalium dagegen kommt nur die Blausäurewirkung in Betracht, und es bleibt daher von dieser Gruppe ausgeschlossen.

Die localen Wirkungen der Alkalien werden hauptsächlich durch Erweichung, Lockerung und Auflösung der gewebsbildenden Albumin- und Albuminoidstoffe herbeigeführt. Die Hydroxyde der Alkalimetalle sind starke Ätzmittel. Unter ihnen wird das Kaliumhydroxyd oder Ätzkali in der bekannten Stangenform auch für chirurgische Zwecke gebraucht. Es wirkt durch Wasserentziehung sowie durch Abtötung, Auflösung und Spaltung der gewebsbildenden Körperbestandteile heftig zerstörend. Der gebildete Ätzschorf ist zerfließlich wie das Mittel selbst und setzt dem weiteren Eindringen des Kalis in die Gewebe kein Hinderniß entgegen. Die Ätzung pflegt daher eine bedeutende Tiefe zu haben und greift wegen der Zerfließlichkeit des Mittels auch leicht auf die Umgebung über. Um letzteres zu verhindern, vermischt man das Kali entweder mit dem gleichen Teil Ätzkalk (Wiener Ätzpaste) oder schmilzt es mit der halben Gewichtsmenge desselben zusammen (Filhossches Ätzmittel).

In Form der mehr oder weniger verdünnten Lösungen dient das Kaliumhydroxyd bei Hautkrankheiten, um in größerer Ausdehnung Ätzungen mäßigen Grades zu erzeugen.

Der Ätzkalk eignet sich seines geringen Preises wegen als kräftiges Desinfectionsmittel im großen zur Zerstörung organischer Substanzen, namentlich tierischer Produkte. Wenn diese sich an Orten anhäufen, von denen sie durch den Transport schwer zu entfernen sind, so ist das Vermischen und Überschieben derselben mit ausreichenden Mengen Ätzkalk oft das einzige Mittel, um den Eintritt der Fäulnis zu verhindern und einen raschen Zerfall ohne Auftreten von übelriechenden und schädlichen Produkten herbeizuführen. Massengräber bei Epidemien und nach Schlachten, Abdeckereien, Latrinengruben, Kellerräume mit Schlammablagerungen nach Überschwemmungen und andere Localitäten lassen sich in dieser Weise in der Regel am leichtesten desinficieren.

Die Seifen und die Carbonate der Alkalien, namentlich die ersteren, dienen in der bekannten Weise zur Reinigung der Haut. Sie emulsionieren das Fett der Hautschmiere und erweichen die oberflächlichen Schichten der Epidermis, die dann mit allen daran haftenden Unreinigkeiten durch Abreiben und Fortspülen entfernt werden. Einen ähnlichen Einfluß haben die alkalischen Bäder, die in Form von Mineralwässern oder Lösungen von Kalium- und Natriumcarbonat bei Hautkrankheiten in methodischer Weise angewendet werden, um pathologische Produkte und Gewebe zu lockern und aufzulösen. Sie unterscheiden sich in dieser Beziehung von den Salz- und Solbädern, welche die Epidermis weniger angreifen und deshalb in solchen Fällen gewählt werden, in denen man durch eine gleichmäßige Reizung vorzugsweise die Tätigkeiten der Haut und auf reflectorischem Wege auch die Funktionen anderer Organe anzuregen wünscht.

Das Verhalten der Alkalien im Magen und Darmkanal ist im allgemeinen leicht zu übersehen. Es handelt sich dabei, wenn die eigentlichen Ätzwirkungen außer Betracht bleiben, hauptsächlich um die Neutralisation von Säuren, um die Lösung von Schleim und vermutlich auch um die Lockerung von Epithelien. Schwerer ist die Beurteilung der Folgen dieser Veränderungen.

Die Neutralisation von Säuren im Verdauungskanal ist zunächst in solchen katarrhalischen und andersartigen Erkrankungen von Nutzen, in denen Gärungs- und Zersetzungs Vorgänge eine abnorme Säurebildung verursachen. Der-

artige Formen des Magen- und Darmkatarrhs kommen besonders häufig bei Kindern vor. Die Reizung, welche die erkrankte und deshalb empfindliche Darmschleimhaut durch die Säure erfährt, begünstigt das Auftreten der im frühesten Lebensalter so sehr gefürchteten Durchfälle. Zur Neutralisation der Säuren wendet man in solchen Fällen mit Vorliebe die gebrannte Magnesia an, weil sie den Vorteil bietet, daß die dabei gebildeten abführenden Salze eine rasche Entleerung des zersetzten und schädlichen Darminhalts herbeiführen. Man sucht diesen Erfolg außerdem durch einen Zusatz von Rhabarber zur Magnesia (Kinderpulver) zu befördern. Die Entfernung der gärenden Massen beseitigt in diesem Falle zugleich eine wesentliche Krankheitsursache.

Wenn es darauf ankommt, im ganzen Verdauungskanal längere Zeit hindurch eine mäßige Alkaliwirkung ohne Stuhlentleerungen zu unterhalten, so eignet sich dazu am besten das dreibasisch phosphorsaure Calcium, welches weit in den Darm hinabgeführt wird, während die Wirkung des Natriumcarbonats sich vorzugsweise auf den Magen beschränkt. Die Bedeutung des letzteren Carbonats bei chronischen Magenkatarrhen ist weniger auf die Beseitigung der Säurewirkung als vielmehr darauf zurückzuführen, daß es den Schleim löst, welcher in solchen Fällen in vermehrter Menge gebildet und wegen seiner Unlöslichkeit im sauren Mageninhalt auf der Schleimhaut in starken Schichten abgelagert wird.

Häufig wendet man für diesen Zweck die alkalischen Mineralwässer an, bei denen dann noch wegen der Gegenwart anderer Bestandteile die locale Salzwirkung in Frage kommt (vergl. oben S. 416).

Weniger eignen sich die Carbonate, also auch das Calciumcarbonat oder die Kreide, als Neutralisationsmittel bei Vergiftungen mit Säuren, weil die sich dabei in großer Menge entwickelnde Kohlensäure den Magen stark ausdehnt und leicht eine Ruptur desselben verursacht, falls die Ätzung sich auf die tieferen Schichten der Magenwandung erstreckt.

Aber selbst wenn das nicht zu befürchten ist, muß eine stärkere Füllung des Magens mit Gas vermieden werden, weil er bei starker Ausdehnung die bei solchen Zuständen ohnehin in Mitleidenschaft gezogenen Nachbarorgane, insbesondere Herz und Lungen, in ihren Funktionen beeinträchtigt. Da die

Hydroxyde der Alkalien für derartige Zwecke wegen ihrer ätzenden Wirkung von vornherein ausgeschlossen sind, und die basischen Kaliumverbindungen mit den meisten Säuren Salze liefern, welche stärkere locale Reizung verursachen, so bleiben als zweckmäßige Gegenmittel bei Vergiftungen mit Mineralsäuren nur noch die Magnesia und die Natronseifen übrig. Sie erfüllen alle Anforderungen, weil sie selbst und die aus ihnen gebildeten Salze und Neutralisationsprodukte möglichst wenig schädlich sind. Bei Vergiftungen mit Oxalsäure ist die Verbindung von Ätzkalk und Zucker (Zuckerkalk), welche als allgemeines „Antacidum“ empfohlen wurde (Cleland, 1859), ein sehr geeignetes Gegenmittel (Husemann).

Die Magnesia wird bei Vergiftungen mit Arsen- und arseniger Säure empfohlen, weil sie in neutralen und alkalischen Flüssigkeiten mit diesen Säuren unlösliche Verbindungen bildet, die aber nur dann leicht entstehen, wenn die Magnesia frisch gefällt oder nicht zu stark gebrannt ist (Bussy, 1846).

Bei der Beurteilung der **Vorgänge nach der Resorption der Alkalien** kommen zunächst ihre Salzwirkungen, sodann eine Veränderung der Alkalescenzen des Blutes und der Gewebe, ferner die Ionenwirkungen des Metalls, z. B. des Kaliums, und endlich eine von der Ausscheidung durch die Nieren abhängige locale Einwirkung auf die Harnorgane in Betracht.

Unter Alkalescenzen verstehen wir hier das von der Gesamtmenge der Alkalien abhängige Neutralisationsvermögen des Blutes und der Gewebe für stärkere Säuren. Von Alkalien kommen im Organismus im wesentlichen Carbonate, basische Phosphate und Albuminate in Betracht. Mit dieser Alkalescenzen ist der basische Zustand nicht zu verwechseln, der von den in einer Lösung durch Dissociation auftretenden freien Hydroxylionen (OH) abhängt. In einer Lösung von Natriumhydroxyd können nur OH -Ionen auftreten, nach der Gleichung $\text{NaHO} = \text{Na} - \text{OH}$. Eine Lösung von Chlornatrium enthält bei der Dissociation die gleiche Anzahl OH - und H -Ionen: $\text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} = \text{Na} - \text{OH}$ und $\text{Cl} - \text{H}$, sie ist daher neutral. Auch eine Natriumcarbonatlösung kann in diesem physikalisch-chemischen Sinne neutral sein, weil die Wertigkeit der bei der Dissociation entstehenden positiven Ionen die gleiche ist, wie die der negativen: $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 2(\text{H}_2\text{O}) = \text{Na}^+ \text{Na}^+ - \text{OH}^+ \text{OH}^+$ und $\text{H}^- \text{H}^- - \text{CO}_3^{--}$. Daher ist es verständlich, daß nach den Untersuchungen von

Höber¹⁾ mit Hilfe der Concentrationsketten defibriniertes Rinderblut bei physiologischem Kohlensäuregehalt in diesem Sinne eine ungefähr neutrale Flüssigkeit ist. Von diesen freien Ionen hängt aber die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Säuren und Basen ab.

Der gesteigerten Alkalescenz des Blutes hat man früher einen großen Einfluß auf die Oxydationsvorgänge im Organismus zugeschrieben, und die letzteren durch den therapeutischen Gebrauch von Alkalien in solchen Fällen zu verstärken gesucht, in denen man die Krankheit von einem Darniederliegen der physiologischen Verbrennung ableiten zu können glaubte. Zu diesen Krankheiten rechnet man namentlich den Diabetes und die Gicht und tut es, wenigstens in bezug auf die letztere, wohl auch noch gegenwärtig.

In einem Falle von Pentosurie bewirkte Natriumcarbonat eine vermehrte Ausscheidung von Pentose, während Säuren sie verminderten (Luzzatto²⁾).

Es ist sicher, daß die Ursache des Diabetes nicht in einer Verminderung des Oxydationsvermögens des Organismus bestehen kann. Sie ist vielmehr darin zu suchen, daß der Traubenzucker etwa durch eine, sei es auch nur vorübergehende Anlagerung anderer Atomgruppen oder durch Verbindung mit sich selbst unverbrennlich gemacht wird, in ähnlicher Weise, wie die so überaus leicht oxydierbare Glykuronsäure infolge der Bildung gepaarter, manchmal wenig stabiler Verbindungen unverändert in den Harn übergeht.

Es entsteht daher die Frage, ob und unter welchen Bedingungen der Alkaligehalt des Blutes und der Gewebe steigt, und welchen Einfluß eine solche Steigerung auf die Funktionen und Stoffwechselvorgänge des Organismus ausübt. Von diesen Fragen läßt sich zur Zeit keine auch nur mit annähernder Sicherheit beantworten.

Die verstärkte Zufuhr von Alkalien veranlaßt unter allen Umständen eine Zunahme ihrer Menge im Gesamtorganismus, selbst wenn sie dabei von der Säure des Magensaftes neutralisiert werden, denn in diesem Falle entgehen die Alkalien der Darmsekrete, die unter gewöhnlichen Verhältnissen

1) Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 572. 1903. Über die Basicitäts- und Aciditätsbestimmungen nach dem Princip der Concentrationsketten vergl. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904. 2. Bd. S. 330.

2) Luzzatto, Ricerche in un caso di Pentosuria cronica. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 366.

vom Magen her eine Neutralisation erfahren, diesem Schicksale und kehren unverändert in das Blut zurück. Der hierdurch herbeigeführte Überschuß wird dann mit dem Harn entleert und erteilt diesem eine alkalische Reaktion.

Dabei ist es aber, in gewissen Fällen wenigstens, nicht gleichgültig, ob die Vermehrung der Alkalien durch Natrium- oder Kaliumcarbonat hervorgebracht wird. Der Organismus steht beständig unter dem Einfluß einer Natriumcarbonatwirkung, deren Fortfall sofort den Tod herbeiführt, wie die bereits (S. 453) erwähnten und bei der Gruppe der Säuren näher angeführten Versuche mit Fütterung von Salzsäure an Kaninchen lehren. Die Tiere können in solchen Fällen noch kurz vor dem Tode durch Injection von Natriumcarbonat in die Venen gerettet werden, während Kalium- und Lithiumcarbonat diesen heilsamen Erfolg nicht haben, vielleicht weil sie in eigenartiger Weise auf das Nervensystem wirken. In neuerer Zeit hat man das Natriumcarbonat aus dem gleichen Grunde gegen das Coma diabeticum empfohlen.

Über die Neutralisationsgröße des Blutes für Säuren (Stärke der alkalischen Reaktion) nach Zufuhr von Alkalien liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor, wegen der Schwierigkeit, das Säureäquivalent des Blutalkalis mit genügender Sicherheit festzustellen. Nach vorläufigen Versuchen scheint die Kohlensäuremenge des Blutes, die von dem Alkaligehalt des letzteren abhängig ist, nach der Zufuhr von Natriumcarbonat nur um einen mäßigen Betrag zu steigen, so daß eine erhebliche Anhäufung des Carbonats im Blute nicht anzunehmen ist. Noch weniger läßt sich übersehen, ob und in welchem Maße der Alkaligehalt der Gewebe unter solchen Verhältnissen vermehrt wird. Wahrscheinlich halten Resorption und Ausscheidung durch die Nieren einander derartig das Gleichgewicht, daß selbst bei starker Zufuhr eine, auch nur vorübergehende erhebliche Vermehrung der Alkalien in den Geweben ebenfalls nicht eintritt.

Welche Bedeutung eine derartige geringe Vermehrung der Alkalien des Blutes und der Gewebe nach Ausschluß aller mitwirkenden Momente für den Stoffwechsel hat, ist unbekannt. Man hat zwar Veränderungen des letzteren nach der Einverleibung von Alkalien sowohl an Tieren als auch an Menschen nachgewiesen, allein dabei kann nur der summarische Einfluß dieser Mittel auf die Stoffwechselvorgänge übersehen werden. Diese aber werden von verschiedenen Faktoren beherrscht.

Bei der Frage nach dem **Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel** handelt es sich fast ausnahmslos um das Natriumcarbonat. Dabei kommen zunächst die Folgen der Einwirkung des letzteren oder der Alkalien im allgemeinen auf den Magen und Darmkanal in Betracht, die derartig sein können, daß die Verdauung und die Aufnahme der Nahrungsmittel gestört, ein allgemeiner krankhafter Zustand des Organismus erzeugt und die Menge der Stoffwechselprodukte unabhängig von einer direkten Wirkung des Alkalis vermindert oder vermehrt wird. In den Versuchen von Rabuteau und Constant¹⁾ (1870) verursachten bei letzterem tägliche Gaben von 5 g Natriumbicarbonat binnen 10 Tagen Appetitlosigkeit, Anämie und Abmagerung. In noch höherem Grade trat dieser Zustand bei einer Frau ein, welche 8 Tage lang täglich 5–6 g Kaliumcarbonat nahm. Dabei verminderte sich die Harnstoffmenge im letzteren Falle um mehr als 20 %, im ersteren um 8 %. Lomikowsky (1873) wollte am Hunde scorbutische Erscheinungen erzeugen und beobachtete, daß täglich gereichte Mengen von 15–60 g Natriumbicarbonat unter Durchfällen und Abmagerung den Tod herbeiführten. An der Darmschleimhaut, namentlich aber in den Nieren fanden sich sehr erhebliche Veränderungen. Die Alkalien können demnach bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese schädigen und dadurch Abnormitäten der Harnabsonderung bewirken. Einen weiteren Einfluß hat die Salzwirkung, die auch den alkalisch reagierenden Salzen, um die es sich hier handelt, nicht fehlt, wenn sie, wie die Carbonate der Alkalimetalle, leicht resorbierbar sind. Die Folge ist eine Steigerung der Stickstoffausscheidung. Das Zusammenwirken solcher verschiedenen, zum Teil einander entgegengesetzten Einflüsse macht es erklärlich, daß die Untersuchungen über das Verhalten des Stoffwechsels nach der Aufnahme von Alkalien bisher keine einheitlichen Resultate ergeben haben. Dazu kommt, daß die Art der Ausführung der Versuche die Beurteilung der Resultate oft sehr erschwert. Die mit der Nahrung aufgenommenen sowie die mit den Fäces entleerten Stickstoffmengen werden in der Regel nicht direkt bestimmt, sondern nach vorhandenen analytischen

1) Die Literatur bei Stadelmann, *Üb. d. Einfl. der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel*. Stuttgart 1890; enthält unter anderem die unten erwähnten Untersuchungen von Burchard, Klempner und Kozerski.

Daten berechnet, namentlich aber werden Doppelbestimmungen bei den Analysen unterlassen, die allein vor Irrtümern und Versehen zu sichern vermögen.

An Hunden im Stickstoffgleichgewicht hatten tägliche Gaben von 2 g Natriumcarbonat keinen erkennbaren Einfluß auf die Stickstoffausscheidung (Severin, 1868; A. Ott, 1881), nach 4–7 g dagegen ließ sich eine nicht unbedeutende Steigerung derselben nachweisen (Severin, 1868; J. Mayer, 1881). Auch an Menschen hat man nach Gaben, welche die Verdauung nicht störten, eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung beobachtet (Rabuteau und Constant, 1870; Martin-Damourette und Hyades, 1880). Doch fand Münch (1863) beim Menschen nach 3–9 g Natriumcarbonat nur die Wasserausscheidung durch die Nieren verändert, und zwar anfangs vermindert und sodann vermehrt.

In den ausgedehnten Untersuchungen von Stadelmann¹⁾ und Burchard (1889) und Stadelmann und Klempner (1890) an Menschen verursachte citronensaures Natrium, welches im Organismus zum größten Teil in das Carbonat umgewandelt wird, in täglichen Gaben, welche meist 18 g, doch auch ansteigend bis zu 30 g Natriumcarbonat entsprachen, an den einzelnen Tagen einer jeden Versuchsperiode ungewöhnlich große Schwankungen der Stickstoffausscheidung, so daß z. B. an einem Tage im Harn 14,0 g N, an einem anderen Tage derselben Versuchsreihe nicht weniger als 19,5 g gefunden wurden. Dabei war in den verschiedenen Versuchsperioden die täglich im Mittel aller Tage ausgeschiedene Stickstoffmenge entweder unverändert oder etwas vermehrt, häufiger und bedeutender indeß vermindert.

Im Anschluß an die Untersuchungen von Burchard und Klempner hat Kozerski ebenfalls unter Stadelmanns Leitung an sich selbst Versuche mit Natriumcarbonat angestellt. Die tägliche Stickstoffausscheidung im Harn und Kot war auch ohne die Aufnahme von Natriumcarbonat eine sehr schwankende. Doch sind die Mittelzahlen für die einzelnen Perioden sehr gleichmäßige. In der ersten Periode wurden von dem in der Nahrung berechneten und aufgenommenen Stickstoff (23,6 g) 92% resorbiert und 88% im Harn ausgeschieden. Während der täglichen Aufnahme von 3–11 g Natriumcarbonat und 3 Flaschen Sodawasser betrug die resorbierte Stickstoffmenge 88% und die im Harn ausgeschiedene fast genau ebensoviel; in der 3. Periode wurden bei täglich 13 g Natriumcarbonat und 3 Flaschen Sodawasser ebenfalls 88% resorbiert und wieder ausgeschieden.

Aus allen diesen Versuchen folgt auf das bestimmteste, daß bei Aufnahme von Natriumcarbonat in den Magen ein Einfluß des Salzes auf den Eiweißstoffwechsel durch Resorption nicht zustande kommt. Dieses Resultat steht völlig im Einklang mit der oben erwähnten Tatsache, daß der Alkaligehalt des Blutes durch Resorption vom Magen aus nicht

1) Stadelmann, a. a. oben S. 460.

wesentlich vermehrt werden kann und daß wahrscheinlich auch der Alkaligehalt der Gewebe keine Steigerung erfährt.

An tracheotomierten und mit einem Respirationsapparat verbundenen Kaninchen wurde der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung bei Alkalizufuhr vermehrt, bei Säurezufuhr vermindert gefunden (C. Lehmann, 1884).

Für besonders wirksam hält man die Alkalien bei der Behandlung der Gicht. Man ist dabei von der Voraussetzung ausgegangen, daß infolge der verstärkten Alkaleszenz des Blutes die Verbrennung der Harnsäure zu Harnstoff begünstigt wird. In der Tat gelangte Basham (1870) bei seinen Versuchen an Kranken, welche an Harnsäuresteinen litten, zu dem Resultat, daß nach dem Gebrauch der Alkalien die Harnsäure verschwindet, während die Menge des Harnstoffs zunimmt. Meist waren jedoch die Ergebnisse solcher Untersuchungen schwankende und unsichere oder sogar völlig negative (Severin, 1868). Das gilt auch inbezug auf die Lithiumsalze, deren Einfluß auf die Harnsäureausscheidung Bosse und Buchheim (1862) an sich und an Gichtkranken untersuchten.

Man sucht nicht nur die Ablagerung der Harnsäure in den Gelenken und der Blase durch die Alkalien zu verhindern, sondern wendet die letzteren häufig auch in der Absicht an, fertig gebildete Harnsäuresteine in der Blase aufzulösen. Man hat besonders das Lithiumcarbonat für diesen Zweck empfohlen (Ure, 1844; Binswanger, 1847), weil es die Harnsäure weit leichter zu lösen vermag als andere Alkalien (Lipowitz, 1841), und zwar in der vierfachen Menge als das Natriumcarbonat (Binswanger). Allein mit so einfachen Verhältnissen hat man es in der Blase nicht zu tun, daß bei einer solchen Behandlungsweise das Lösungsvermögen der einzelnen Alkalien eine wesentliche Rolle spielen könnte. Die letzteren gehen zwar leicht in den Harn über, erteilen aber demselben beim Menschen keinesweges eine wirkliche alkalische Reaktion. Denn wie alle anderen Salze werden auch die Alkalicarbonate in den Nieren in möglichst saurem Zustande ausgeschieden und finden sich daher im Harn als Dicarbonate. Unter diesen Verhältnissen bilden sich in der Blase allenfalls nur die schwer löslichen sauren harnsauren Salze. Das harnsaure Lithium wird in seinen Lösungen durch Kohlensäure sogar vollständig

zerlegt, indem die Harnsäure im freien Zustande ausgeschieden wird, während das Lithium als Carbonat in Lösung bleibt (v. Schilling¹⁾). Das Lithiumcarbonat ist daher für den hier in Rede stehenden Zweck ganz unbrauchbar. Das gleiche gilt von den verschiedenen neuerdings empfohlenen Lithiumverbindungen, z. B. dem, Urosin genannten, chinasäuren Lithium.

Ferner ist dabei zu berücksichtigen, daß die in den Harn übergehenden Doppelcarbonate der Alkalien stets in sehr verdünntem Zustande zur Wirkung kommen und infolgedessen größere Steine mit relativ kleiner Oberfläche überhaupt wenig angreifen können. Nimmt der Harn aber bei Zufuhr größerer Mengen solcher Mittel eine stärkere alkalische Reaktion an, so tritt die Gefahr ein, daß bei längerem Gebrauch eine Fällung von Erdphosphaten erfolgt, die eine neue Quelle der Steinbildung abgeben.

Nicht anders als die unorganischen Alkalien sind die in neuerer Zeit empfohlenen organischen Basen zu beurteilen, darunter namentlich das Piperazin, $\text{NH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{NH}$, das Lysidin, $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{C}(\text{CH}_3) \end{smallmatrix} \text{NH}$ und das Hexamethylentetramin oder Urotropin, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$, obgleich wenigstens die beiden erstgenannten Harnsäure im Reagensglas noch leichter lösen als das Lithiumcarbonat. Sie verlieren aber dieses Lösungsvermögen fast vollständig, wenn außer ihnen gleichzeitig auch nur 1% Chlornatrium zugegen ist²⁾.

Wenn man trotzdem nach dem methodischen Gebrauch der alkalischen Mineralwässer einen Abgang von Harnsäureconcrementen beobachtet hat, so beruht dieser Erfolg darauf, daß in solchen Fällen sich in der Blase nicht ein einzelner solider Stein, sondern eine aus mehreren kleineren Stücken durch Schleim und andere Substanzen mehr oder weniger fest zusammengekittete Masse findet, die unter dem Einfluß der Alkalien durch Lockerung und Lösung des Bindemittels zum Zerfall gebracht und dann stückweise entleert wird.

Auch in anderen krankhaften Zuständen der Harnorgane kann die vorübergehende alkalische Beschaffenheit des Harns von Nutzen sein. In analogem Sinne wie im Verdauungskanal

1) v. Schilling, Liebigs Ann. d. Chem. **122**. 243. 1862.

2) Vergl. Vindevogel, Annales publiées par la Soc. Roy. des sc. médic. et natur. de Bruxelles. t. IX. fasc. 1. 1900; Travaux de l'institut de thérapeutique. Bruxelles 1901.

läßt sich auch in der Blase, den Nierenbecken und vielleicht schon in den Nieren ein unter Umständen heilsamer, direkter Einfluß auf die Schleimhaut und die Epithelien der Harnkanälchen erzielen. Selbst die Abstumpfung einer übermäßig sauren Reaktion des Harns hat zuweilen eine therapeutische oder vielmehr prophylaktische Bedeutung. Man sucht in dieser Weise in geeigneten Fällen die Ausscheidung von freier Harnsäure in der Blase und die Bildung von Blasensteinen zu verhindern oder wenigstens zu beschränken.

Wie die leicht diffundierbaren Salze im allgemeinen, veranlassen auch die Alkalien eine vermehrte Wasserausscheidung durch die Nieren und wirken deshalb diuretisch. In der Praxis räumt man ihnen in dieser Beziehung einen Vorzug vor den neutralen Salzen ein. Ob sie in der Tat die Nieren leichter passieren als die letzteren und deshalb kräftigere Diuretica sind, läßt sich aus Mangel an ausreichenden Tatsachen nicht entscheiden. Doch darf die Angabe nicht bestritten werden, daß diese Mittel bei Wassersuchten in der Regel mehr leisten als die neutralen Alkalisalze. Der günstige Erfolg braucht aber nicht mit einer stärkeren diuretischen Wirkung zusammenzuhängen, sondern läßt sich mit mehr Wahrscheinlichkeit von einem günstigeren Einfluß auf den Zustand der Gewebe in dem bei der Kochsalzgruppe (oben S. 418) angegebenen Sinne ableiten.

Bei der Anwendung der Alkalien als Diuretica gibt man den Kaliumsalzen den Vorzug vor den Natriumverbindungen und wählt mit Vorliebe das Kaliumacetat. Das Kaliumcarbonat verursacht bei längerem Gebrauch infolge der wiederholten Neutralisation des Magensaftes und der direkten Einwirkung auf die Schleimhaut leicht Störungen der Magenfunctionen, während das Acetat diese Übelstände nicht hat und ohne Schaden längere Zeit gebraucht werden kann. Im Organismus wird die Essigsäure wie andere rein organische Säuren der Fettreihe verbrannt, und das Kalium tritt als Carbonat auf, welches dann die gewünschte Alkaliwirkung entfaltet. Solchen Salzen mit organischen Säuren entstammen die Carbonate, die sich beim Menschen nach dem Genuß von Obst und Früchten im Harn finden und dem letzteren bei den Herbivoren unter normalen Verhältnissen eine alkalische Reaktion erteilen.

Ob die Carbonate der Alkalien auch mit dem Schleim ausgeschieden werden und diesen dadurch flüssiger zu machen vermögen, ist ungewiß. Bei der Anwendung der warmen, soda- und kochsalzhaltigen Mineralwässer gegen chronische Bronchialkatarrhe spielt sicherlich auch die Temperatur eine große Rolle. Bei innerlicher Einverleibung von Natriumcarbonat an Hunden mit kompletter Gallenfistel geht Natriumcarbonat nicht in die Galle über (Glass¹⁾) und verändert dem entsprechend weder ihre Menge noch ihre Beschaffenheit in erheblicher und constanter Weise (vergl. besonders Rutherford, 1879; Prevost und Binet, 1888; Glass). Auch das Calcium findet sich nach der Eingabe des Phosphats oder Lactats nicht in vermehrter Menge in der Galle (Jankau, 1891).

Von der Voraussetzung ausgehend, daß die Rhachitis der Kinder und die Osteomalacie von einer mangelhaften Aufnahme oder einer vermehrten Ausgabe von **Kalk** abhängen, hat man namentlich das Calciumphosphat bei diesen und anderen Ernährungskrankheiten empfohlen (Beneke, 1850) und angewendet und sich bis in die neueste Zeit unablässig bemüht, die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Kalkes näher zu untersuchen. Buchheim und Wagner²⁾ stellten zuerst fest, daß beim Menschen nach der vermehrten Einfuhr von Kalksalzen in den Magen der Kalkgehalt des Harns nur um einen geringen Betrag vermehrt wird, und Buchheim und Körber fanden, wie bereits oben (S. 448) erwähnt ist, daß die Herbivoren mit ihrem längeren Darmkanal weit mehr Kalk und Magnesia resorbieren, als die Carnivoren. Das Gesamtergebnis aller weiteren Untersuchungen³⁾ bestätigt die Ansicht von Buchheim⁴⁾, daß dem menschlichen Organismus auch in Krankheiten mit der Nahrung ausreichende Mengen von Calcium als Phosphat zugeführt und von ihm in beschränktem Maße resorbiert werden, und daß die Ausscheidung des Überschusses durch die Nieren erfolgt. Nur ein kleiner Teil des

1) Glass, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 241. 1892. Literatur.

2) Wagner, Experimenta de excretionem calcariae et magnesia. Diss. Dorpat 1855.

3) Fritz Voit, Ztschr. f. Biolog. **29**. 357. 1892; Rüdel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 79. 1893; Rey, ibid. **35**. 295. 1895.

4) Vergl. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. S. 159 u. 164. Leipzig 1859.

resorbierten Kalks findet seinen Weg zurück in den Darm (F. Voit, 1892). Knochenerkrankungen werden nicht durch einen Mangel an Calciumphosphat herbeigeführt, sondern beruhen auf Ernährungsstörungen, durch welche seine Ablagerung verhindert oder seine Abgabe und Ausfuhr gesteigert werden. Wie reichlich die Kalkaufnahme bei großem Bedarf sein kann, zeigt die Bildung der Kalkschalen der Vogeleier.

1. **Kali causticum fusum**, Kaliumhydroxyd, Ätzkali, HKO . Cylindrische, an der Luft feucht werdende und allmählich zerfließende Stäbchen.

2. **Liquor Kali caustici**, Kalilauge; Spec. Gew. 1,138—1,140, nahezu 15 % HKO enthaltend.

3. **Liquor Natri caustici**, Natronlauge; Spec. Gew. 1,168—1,172, nahezu 15 % HNaO enthaltend.

4. **Kalium carbonicum**, Kaliumcarbonat; mindestens 95 % K_2CO_3 enthaltend.

5. **Liquor Kalii carbonici**, Kaliumcarbonatlösung. Enthält 33 % K_2CO_3 .

6. **Kalium carbonicum crudum**, Pottasche. Es soll mindestens 90 % K_2CO_3 enthalten.

7. **Kalium bicarbonicum**, Kaliumcarbonat; in 4 Wasser lösliche Kristalle.

8. **Natrium carbonicum**, Natriumcarbonat, $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 10\text{H}_2\text{O}$. Enthält 37 % Na_2CO_3 ; in 1,8 Wasser löslich.

9. **Natrium carbonicum siccum**, entwässertes Natriumcarbonat; für Pulvermischungen, z. B. zur Herstellung des künstlichen Karlsbader Salzes, zu verwenden.

10. **Natrium carbonicum crudum**, Soda.

11. **Natrium bicarbonicum**, Natriumbicarbonat, NaHCO_3 ; kristallwasserfrei, in 12 Wasser lösliche Kristallkrusten.

Die nicht officinellen **Trochisci Natrii bicarbonici**, Vichy-Pastillen, enthalten jedes 0,1 Natriumcarbonat auf 0,9 Zucker.

12. **Lithium carbonicum**, Lithiumcarbonat; weißes kristallinisches, in 80 kaltem Wasser lösliches Pulver. Gaben 0,05—0,3, als Pulver oder in Kohlensäurewasser.

13. **Sapo medicatus**, medicinische Seife; Natronseife, aus Schweineschmalz und Olivenöl dargestellt. Meist nur zur Herstellung von Pillen benutzt.

14. **Spiritus saponatus**, Seifenspiritus; Lösung einer aus Olivenöl dargestellten Kaliseife in Weingeist.

15. **Sapo kalinus**, Kaliseife; aus Leinöl durch Verseifen mit Kalilauge dargestellt. 16. **Sapo kalinus venalis**, Schmierseife, grüne Seife.

17. **Natrium phosphoricum**, Natriumphosphat, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 12\text{H}_2\text{O}$; in 2,5 Wasser lösliche, alkalisch reagierende, verwitternde Kristalle.

18. **Borax**, Natriumtetraborat, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 + 10\text{H}_2\text{O}$; in 17 Wasser und reichlich in Glycerin löslich.

19. *Magnesia usta*, gebrannte Magnesia, MgO ; amorphes, leichtes, in Wasser fast unlösliches Pulver.

20. *Magnesium carbonicum*, *Magnesia alba*, Magnesiumcarbonat; meist $3(\text{MgCO}_3) + \text{Mg}(\text{OH})_2 + 4\text{H}_2\text{O}$; in Wasser fast unlöslich, ziemlich leicht löslich in Kohlensäurewasser (Struvesches Magnesiumbicarbonatwasser).

Pulvis Magnesiae cum Rheo, vergl. oben S. 388.

21. *Calcaria usta*, gebrannter, ungelöschter Kalk, CaO .

22. *Aqua Calcariae*, Kalkwasser; gesättigte Lösung von Calciumhydroxyd, ungefähr 1:600.

23. *Calcium carbonicum praecipitatum*, Calciumcarbonat; durch Füllen von CaCl_2 mit Na_2CO_3 dargestellt.

24. *Calcium phosphoricum*, Calciumphosphat; durch Füllen von Chlorecalcium mit Natriumphosphat dargestellt.

4. Gruppe der Schwefelalkalien.

Die Schwefelverbindungen der Alkali- und alkalischen Erdmetalle, die Sulfide sowohl wie die Sulfhydrate, schließen sich inbezug auf ihre localen Wirkungen der vorigen Gruppe an. Sie zeichnen sich durch ihr großes Lösungsvermögen für Horngebilde aus. Wegen dieser Eigenschaften greifen sie die Haare und die Epidermis der Haut sehr stark an und dienen deshalb im Orient als Enthaarungsmittel, und finden bei Hautkrankheiten in ähnlichem Sinne wie die verdünnte Kalilauge Anwendung, gegenwärtig indeß nicht so häufig wie früher. Welches Schwefelalkali man dazu wählt, ist ziemlich gleichgültig. Eine Zeitlang war das Fünffachschwefelcalcium in Form der *Solutio Vlemingx* beliebt. Neuerdings wird vom Allylsulfoharnstoff, dem Thiosinamin, angegeben, daß es Narben zu erweichen im Stande sei, wenn es in diese eingespritzt wird. Von einer specifischen Wirkung der Schwefelverbindungen auf die Haut kann nicht die Rede sein. Die Ansicht, daß der Schwefel und seine Präparate gewisse besondere Beziehungen zur Haut habe, hat sich durch die Tradition fortgepflanzt und findet noch gegenwärtig ihren Ausdruck in der Anwendung der Schwefelwässer in Form von Bädern und Trinkkuren bei Hautkrankheiten und in anderen Zuständen, in denen die Haut und die Schleimhäute beteiligt sind.

Die kleinen Mengen von Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkalien, um welche es sich dabei handelt, machen diese Wässer sicherlich nicht

zu heilsamen Agentien. Die Wirkungen des kalten und warmen Wassers, die bei solchen Kuren eingehaltene Diät und Lebensweise sind vollkommen ausreichend, um die beobachteten heilsamen Folgen zu erklären. Auch die Tatsache, daß in das Blut injiziertes Schwefelwasserstoffwasser an Katzen Veränderungen des Darmkanals hervorbringt (O. Weber, 1864), die denen bei Arsenvergiftung gleichen, sowie der Umstand, daß der Schwefelwasserstoff von der Haut resorbiert wird, genügen nicht, um den Schwefelwässern eine besondere therapeutische Bedeutung zuzuschreiben.

Der Schwefelwasserstoff ist ein reines Nervengift, welches Convulsionen und Lähmung verschiedener Gebiete des Centralnervensystems, insbesondere der Respirationscentren, hervorbringt, ohne dem Blute Sauerstoff zu entziehen, wie man früher geglaubt hat. Doch ist ein anscheinend kleiner Teil in Form von Sulfohämoglobin im Blute enthalten (E. Meyer¹⁾). Das Schwefelnatrium tötet, in Gaben von 6 mg pro kg Körpergewicht, bei der Einspritzung in das Blut Kaninchen unter den gleichen Erscheinungen wie der Schwefelwasserstoff, ebenfalls bevor es noch zur Reduktion des Blutes kommt (Pohl²⁾). Schwefelwasserstoff- und Schwefelnatriumvergiftung sind daher in demselben Sinne identisch wie Blausäure- und Cyankaliumvergiftung. An Fröschen verursacht der Schwefelwasserstoff unter gewöhnlichen Verhältnissen eine allgemeine Lähmung. Bei niederer Temperatur dagegen kann nach einmaliger Vergiftung auf die Lähmung ein hochgradiger, bis zu 14 Tagen andauernder Tetanus folgen, ja eine Combination von Lähmung und Krämpfen hielt zuweilen sogar monatelang an (Harnack³⁾).

An einem gesunden Manne, der 1—2 Stunden lang mit der Entwicklung von Schwefelwasserstoff beschäftigt war und zugleich beim Auswaschen von Niederschlägen mit Schwefelwasserstoffwasser hantiert hatte, traten die Vergiftungserscheinungen erst nach einigen Stunden auf, bestehend in Ohnmachtsanfällen, heftigen Leibschmerzen, Erbrechen, später schweren Störungen der Respirationsbewegungen, die ganz unregelmäßig erfolgten und von apnoischen Pausen unterbrochen wurden (A. Cahn⁴⁾).

1) E. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 325. 1898.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 1. 1886.

3) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 156 1894.

4) A. Cahn, Deutsches Arch. f. klin. Medic. **34**. 121. 1883.

Zu dieser Gruppe gehört auch der Schwefel, welcher in gewissen Fällen ein sehr brauchbares Abführmittel ist. Kommt derselbe im feinverteilten Zustande in den Magen, so bleibt er ganz unverändert. Gelangt er dann weiter in den Darm, so wird er dort zum Teil in Natriumsulphydrat umgewandelt (Buchheim und Krause¹⁾). Dieses verursacht wegen seiner ätzenden und reizenden Wirkungen Verstärkung der Darmperistaltik und Stuhlentleerungen. Da aber die Umwandlung des Schwefels im Darm in das Sulphydrat sehr langsam erfolgt, so veranlaßt dieses Mittel in der Regel keine stärkeren Durchfälle. Die Entleerungen werden selten flüssig, sondern erlangen nur eine breiartige Beschaffenheit.

Der feinverteilte Schwefel läßt sich daher zweckmäßig in solchen Fällen als Abführmittel anwenden, in denen es nicht auf eine rasche und vollständige Entleerung des Darminhalts, sondern bloß darauf ankommt, daß die Fäcalsmassen in weniger consistentem Zustande und daher leichter den Mastdarm und besonders den Anus passieren. Aus diesem Verhalten erklärt sich die in früheren Zeiten häufigere Anwendung des Schwefels bei Hämorrhoidalbeschwerden. Bei diesen Zuständen ist es geboten, die Reizung durch harte Fäcalsmassen, deren Entleerung außerdem sehr schmerzhaft zu sein pflegt, soviel als möglich zu vermeiden. Bei längerem Gebrauch selbst kleiner Mengen Schwefel entstehen aber chronische Darmkatarrhe²⁾.

Andere Abführmittel, welche gewöhnlich flüssige Stühle bewirken, sind in diesen Fällen nicht zweckmäßig, weil sie bei längerem Gebrauch leicht die Ernährung des Kranken beeinträchtigen. Eine derartige Dosierung derselben, daß sie die Fäces nicht flüssig, sondern nur breiig machen, ist schwierig und unsicher; denn die Wirkung bleibt dabei nicht selten entweder ganz aus, oder es treten Durchfälle auf.

Da die Umwandlung des Schwefels im Darmkanal beschränkt ist, so ist die Stärke seiner Wirkung bis zu einer gewissen Grenze unabhängig von der angewandten Gabe und bleibt eine gleichmäßige, auch wenn das gewöhnliche Maximum der letzteren überschritten wird. Es lassen sich daher bei seiner Anwendung Durchfälle ziemlich sicher

1) Krause, *De transitu sulfuris in urinam*. Diss. Dorpat 1853.

2) H. Schulz, *Studien üb. d. Pharmakodynamik des Schwefels*. Greifswald 1896.

vermeiden, ohne daß man das Ausbleiben des gewünschten Erfolges zu befürchten hat.

Nur wenn die Verteilung des Schwefels, wie bei der Schwefelmilch, eine sehr feine ist und bedeutende Mengen auf einmal in den Darm gelangen, erfolgt die Bildung des Schwefelalkalis verhältnißmäßig rasch; dieses wird nicht schnell genug resorbiert oder zersetzt, und es kommt infolgedessen zu heftigeren Darmerscheinungen. Dem entsprechend wirken die weniger fein verteilten Schwefelblumen bei gleicher Gabe nicht so stark wie die Schwefelmilch. Erstere sind daher für den praktischen Gebrauch der letzteren vorzuziehen.

Daß im Darm aus dem Schwefel eine resorbierbare Verbindung gebildet wird, hat man mit Sicherheit daraus gefolgert, daß nach der Aufnahme von Schwefel in den Magen und Darmkanal die Schwefelsäuremenge des Harns nicht bloß procentisch (Griffith, 1848; Bence ones, 1849), sondern auch absolut vermehrt wird (Buchheim und Krause¹⁾). Weitere Versuche von Regensburger²⁾ am Hunde und von Presch³⁾ beim Menschen haben diese Schwefelsäurebildung aus Schwefel vollkommen bestätigt.

Buchheim und Krause nahmen an, daß unter der Einwirkung von Alkalien im Darm direkt Schwefelalkali entsteht und dieses dann resorbiert und oxydiert werde. Sie stützten diese Annahme auf die von ihnen ermittelte Tatsache, daß bei gleichzeitigem Einnehmen von Schwefel und kohlen-saurem Natrium im Harn mehr Schwefelsäure erscheint, als wenn jener allein oder in Öl verteilt in den Magen gebracht wird. Gegen diese Annahme erhebt Regensburger Bedenken, weil selbst gesättigte Lösungen von kohlen-saurem Natrium bei 40° aus Schwefel kein Schwefelnatrium zu bilden vermögen. Aus dem gleichen Grunde schließt sich Heffter⁴⁾ diesen Bedenken an. In der Tat sind diese Einwände nicht unbegründet, zumal die Menge des resorbierten Schwefels eine sehr bedeutende ist. Beim Hunde fand Regensburger an den beiden Tagen der Schwefelfütterung die Gesamtmenge des Schwefels im Harn um 0,471 g vermehrt, davon 0,283 g als 0,866 g Schwefelsäure, den Rest in anderer Form. Regensburger hält es, gestützt auf entsprechende Versuche, für wahr-

1) Krause, a. a. O. oben S. 469.

2) Regensburger, Ztschr. f. Biolog. **12**. 479. 1876.

3) Presch, Virchows Arch. **119**. 148. 1890.

4) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 175. 1904.

scheinlich, daß in Berührung mit zersetzten eiweißartigen Substanzen der Schwefel in Schwefelwasserstoff übergeht. Heffter sucht die Erklärung für die Schwefelwasserstoff- oder Schwefelalkalibildung in der vor längerer Zeit von Rey-Pailhade gemachten, von ihm und Hausmann¹⁾ bestätigten Tatsache, daß Eiweißstoffe und verschiedene Organe die Fähigkeit besitzen, schon bei gewöhnlicher Temperatur und unter Ausschluß von niederen Organismen Schwefelwasserstoff zu bilden. Doch ist die Menge des letzteren viel zu gering, um die Umwandlung der oben angeführten großen Schwefelmenge zu erklären; 100 g Lebersubstanz bildeten in den Versuchen von Heffter bei 40° in 48 Stunden nur 52,6 und 43,6 mg Schwefelwasserstoff.

Rey-Pailhade glaubte, daß an der Schwefelwasserstoffbildung durch die Eiweißstoffe ein Ferment beteiligt sei, welches er Philothion nannte. Doch verliert auch gekochtes Eiweiß diese Eigenschaft nicht. Heffter und Hausmann stellen den Vorgang in Analogie mit den durch H-Abgabe bedingten reduzierenden Eigenschaften der Mercaptane. Die Eiweißstoffe beschleunigen bloß in verhältnißmäßig hohem Grade den Vorgang, indem sie als Katalysatoren wirken. Im Darm finden sich vielleicht Stoffe, die noch weit kräftiger zu katalysieren vermögen, als die Eiweißstoffe in den Reagiergläsern, und die möglicherweise niederen Organismen entstammen.

Der als Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkali resorbierte Schwefel wird zum allergrößten Teil zu Schwefelsäure oxydiert, die dann im Harn als gepaarte Verbindung enthalten sein kann. Ein kleiner Teil geht in den Harn in Form einer organischen Verbindung über, während unterschweflige Säure dabei nicht entsteht. Im normalen Harn findet sich Äthylsulfid (John J. Abel²⁾).

1. Kalium sulfuratum, Schwefelleber; Gemenge von Polysulfiden des Kaliums und dem Sulfat des letzteren; durch Zusammenschmelzen von 1 Schwefel und 2 Pottasche dargestellt.

2. Sulfur depuratum; durch Waschen mit ammoniakalischem Wasser gereinigter sublimierter Schwefel. Teelöffelweise, als Pulver.

1) Heffter u. Hausmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Patholog. 5, 213, 1904.

2) Abel, Ztschr. f. physiolog. Chem. 20, 253, 1895.

3. Sulfur sublimatum, Flores Sulfuris, Schwefelblumen: durch Sublimation von Schwefel im sauerstofffreien Raume dargestellt.

4. Sulfur praecipitatum, Lac Sulfuris, Schwefelmilch; aus den Polysulfiden der Alkalien durch Salzsäure gefällt.

5. Gruppe der Säuren.

Die typischen Säuren im pharmakologischen Sinne sind die Schwefelsäure und die Salzsäure, denen sich zunächst die Phosphorsäure anreihet. Von den übrigen zeichnen sich einzelne durch besondere Eigenschaften aus, welche neben der Säurewirkung in Betracht kommen. Die Jodwasserstoffsäure und die schweflige Säure sind kräftige Reduktionsmittel. Die Salpetersäure wirkt eigenartig, indem sie Eiweißstoffe in die sog. Xanthoproteinsäure umwandelt. Oxydationen vermag sie im Organismus nicht zuwege zu bringen. Die Fluorwasserstoffsäure zeichnet sich durch ihre stark ätzenden Eigenschaften aus.

Die organischen Säuren der Fettreihe gehören ihrer localen Wirkungen wegen ebenfalls hierher. Im Organismus werden sie mehr oder weniger vollständig verbrannt. Die höheren Glieder dieser Reihe, welche als Glyceride die Tier- und Pflanzenfette bilden, sind daher Nährstoffe. Die durch Halogene und durch die Nitro- und Sulfogruppe (SO_2OH) substituirten Fettsäuren sind inbezug auf ihre Schicksale im Organismus noch wenig untersucht. Sie dürften sich im wesentlichen wie die Mineralsäuren verhalten.

Die aromatischen Säuren nehmen in mehrfacher Beziehung eine Sonderstellung ein, so daß ihre Säurewirkung bedeutend in den Hintergrund tritt.

Die **Ätzung**, welche die concentrirten Mineralsäuren hervorbringen, hängt häufig von einer Wasserentziehung ab. Die concentrirte Schwefelsäure entzieht feuchten organischen Stoffen nicht nur das fertig gebildete Wasser, sondern entreißt ihnen unter Wasserbildung auch sehr begierig Wasserstoff und Sauerstoff und verursacht deshalb häufig Verkohlungen. Bei den übrigen unorganischen Säuren spielt die Wasserentziehung eine weit untergeordnetere Rolle.

Die Säurewirkung, die bei den meisten Mineralsäuren erst bei einer gewissen Verdünnung in reiner Form hervortritt,

besteht in der Neutralisation der Alkalien und einer mehr oder weniger tiefgreifenden Umwandlung der gewebusbildenden Substanzen, namentlich des Protoplasmaeiweißes. Es ist schon in der Einleitung zu diesem Abschnitt erwähnt, daß die Beseitigung der alkalischen Reaction der Gewebe bei localer Application der Säuren allein ausreichend erscheint, um Störungen entzündlicher und anderer Art zu verursachen. Die Hauptwirkung ist indessen auf Veränderungen der eiweißartigen und leimgebenden Substanzen zurückzuführen. Die gelösten Eiweißkörper werden durch concentrirte Säuren, besonders leicht durch die Salpetersäure, zum Gerinnen gebracht und in eine besondere Modification, das Acidalbumin, umgewandelt. Als chirurgische Ätzmittel haben die Säuren gegenwärtig keine Bedeutung mehr. Doch ist neuerdings die heftig und tief ätzende und deshalb gefährliche Trichloressigsäure für diesen Zweck empfohlen worden.

Die feineren Veränderungen des Protoplasmas, die sich als Entzündung erzeugende Reizung kund geben, lassen sich noch nicht auf greifbare chemische Vorgänge zurückführen, soweit dabei nicht Gerinnungen und Neutralisation der Alkalien im Spiele sind.

Die Bindegewebssubstanzen erfahren durch die verdünnteren Säuren, namentlich durch die Essigsäure und die übrigen flüchtigen Säuren der Fettreihe selbst bei gewöhnlicher Temperatur eine Veränderung, die sich äußerlich nur als Lockerung und Quellung kund gibt. In diesem Zustande geht aber das Collagen des Bindegewebes beim Erhitzen mit Wasser viel leichter in Leim über als vor der Säurebehandlung. Darauf beruht es, daß das während der Totenstarre gesäuerte Fleisch sich viel leichter weich kochen läßt und viel zartere Braten liefert, als das Fleisch frisch geschlachteter Tiere. Bei der Herstellung der Sauerbraten, dem sog. Beizen, beabsichtigt man, Fleisch, welches von alten Tieren mit derbem Bindegewebe stammt, durch die Einwirkung von Essig weich und mürbe zu machen. Auch die Horngebilde werden namentlich von den concentrirten flüchtigen Fettsäuren sehr stark angegriffen, erweicht und gelöst. Der concentrirten Essig- und Monochloressigsäure widersteht selbst die härteste, zu Schwielen oder Leichdornen verdickte Epidermis nicht. Wegen der genannten Einwirkungen auf die Bestandteile organisierter Gebilde ver-

mögen die Mineralsäuren die Entwicklung niederer Organismen zu hemmen und Fäulnißvorgänge zu unterdrücken. Diese Wirkung hat auch der salzsäurehaltige Magensaft, und man sucht sie durch Einnehmen von Salzsäure zu verstärken, um Infectionen zu verhüten. Milzbrandbacillen werden indeß erst bei einer Concentration von 1,5 % HCl getötet, während ihre Sporen noch bei 2 % entwicklungsfähig bleiben (A. Dyrmont¹⁾).

In ziemlich zahlreichen Fällen finden die Säuren als Ätz- und Reizmittel praktische Anwendung; doch läßt sich kaum ein Fall anführen, in welchem sie unentbehrlich sind. Das gilt auch von der rauchenden Salpetersäure inbezug auf ihre Anwendung als chirurgisches Ätzmittel. Die Empfehlung des Königswassers in Form von Fußbädern bei Leberkrankheiten und anderen Leiden innerer Organe stammt aus einer Zeit, in der man die Symptome, welche bei dem Gebrauch dieses Gemisches als Folge der Einatmung von Chlor und salpetriger Säure beobachtet wurden, mit dem Übergang der Salpetersäure in das Blut in Zusammenhang brachte.

Am häufigsten dienen die Säuren im verdünnten Zustande in Form von Bädern, Waschungen und Abreibungen als gelinde Hautreizmittel. Namentlich sind die flüchtigen Fettsäuren in dieser Beziehung beliebt und reihen sich den übrigen flüchtigen Mitteln dieser Art an. Sie sind in solchen Fällen zweckmäßig, in denen es darauf ankommt, eine zwar leichte, aber doch nicht ganz oberflächliche Reizung ohne Schädigung der Epidermis zu erzielen. Die letztere wird dabei nicht erweicht und verdünnt wie bei Anwendung der Alkalien, sondern gewinnt eher eine straffere Beschaffenheit. Daher sind Waschungen und Abreibungen mit gewöhnlichem Essig zur Anregung der Hauttätigkeit in Fällen, in denen die Epidermis geschont werden muß, z. B. in fieberhaften Krankheiten, ganz empfehlenswert, auch gegenüber den ätherischen Ölen der Terpinölgruppe, welche nach der Resorption leicht Nierenaffectionen verursachen. Für Bäder bevorzugt man nach alter Sitte die Ameisensäure, die früher regelmäßig den Ameisen entnommen wurde, indem man aus ihnen und zum Teil auch aus den Bestandteilen ihres Baues, welche flüchtige Produkte

1) Dyrmont, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21**. 316. 1886.

der Terpentinölgruppe enthalten, einen heißen wäßrigen Auszug herstellte und diesen in Form der „Ameisenbäder“ verwendete.

Säuredämpfe dienen auch als Inhalations- und Riechmittel, ohne indessen einen Vorzug vor anderen flüchtigen Substanzen (vergl. oben S. 341) zu haben. Nur wenn die Inhalation in der Absicht vorgenommen wird, Blutungen in den Bronchien, in der Luftröhre oder der Nasenhöhle zu stillen, lassen sich die Säuren nicht ersetzen. Die Forderung, daß das ausfließende Blut die zu seiner Gerinnung nötige saure Beschaffenheit annimmt, ist aber schwer zu erfüllen, und der Erfolg deshalb ein unsicherer. Leicht gelingt dagegen die Blutstillung an Localitäten, an denen man die Säure unmittelbar auf die blutende Stelle zu applicieren im Stande ist. Am stärksten blutstillend wirken die Mineralsäuren, selbst im verdünnten Zustande; sie werden darin aber weit übertroffen von den sauer reagierenden Metallsalzen, z. B. dem Eisenchlorid.

Bei der Anwendung der organischen Säuren in Form von Limonaden und anderen säuerlichen Getränken spielt die locale **Wirkung auf die Geschmacksorgane** die Hauptrolle. Solche Säuren sind in vielen Fällen wichtige Bestandteile von Genußmitteln. Die feineren Obstarten und Früchte schmecken fade und unangenehm, wenn ihnen das nötige Quantum an Wein-, Äpfel- oder Citronensäure fehlt. Selbst im Weine wird der Kenner einen gewissen Säuregehalt ungern vermissen. Für die Zufuhr von kaltem Wasser, z. B. in fieberhaften Krankheiten, haben die Säuren eine ähnliche Bedeutung wie die Teespecies (oben S. 340) bei der Darreichung des warmen.

Die Frage über das **Verhalten und die Wirkungen der Säuren im Magen** gewinnt ein besonderes Interesse durch die wichtige Rolle, welche die Salzsäure bei der Magenverdauung spielt.

Die von C. Schmidt sicher erwiesene Tatsache, daß im Magen freie oder locker an Pepsin gebundene Salzsäure abgesondert wird, führte von vornherein zu der Voraussetzung, daß in gewissen Fällen Störungen der Magenfunktion von einer mangelhaften Absonderung dieser Säure abhängig seien. Man wandte sie daher bei der Behandlung von Magenkrankheiten zur Beförderung der Verdauung an. Erst in neuerer Zeit hat man angefangen, die Pathologie der Salzsäureabsonderung auf exacteren Untersuchungen zu begründen. Die Auf-

zählung und Kritik der bisher dabei erlangten Resultate gehören in die specielle Pathologie.

Der Magen steht unter normalen Verhältnissen fast beständig unter dem Einfluß einer Säurewirkung. Eine mäßige Verstärkung derselben durch Aufnahme von Säuren, abgesehen von der Kohlensäure, hat in therapeutischer Beziehung keine besondere Bedeutung. Nach längerem Gebrauch saurer Getränke, z. B. beim gewohnheitsmäßigen Consum saurer Weine, stellen sich leicht chronische Magenkatarrhe ein.

Ganz besonders schädlich erweist sich für die Magen- und Darmschleimhaut die abnorme Säurebildung durch Gärungsvorgänge, wie sie in typischer Weise bei den schon erwähnten Durchfällen kleiner Kinder auftritt. In diesen Fällen verursacht der saure Darminhalt die Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin und infolgedessen die bekannte, von den Müttern gefürchtete Grünfärbung der Fäces. Die Behandlung dieser Zustände geht darauf aus, die Säuren zu neutralisieren und die gärenden und in Zersetzung begriffenen Massen zu entleeren (vergl. oben S. 455 und 456).

Die Neutralisation von Alkalien, welche bei Vergiftungen in den Magen gelangt sind, erfolgt nach denselben allgemeinen Regeln, wie die der Säuren; es dürfen in beiden Fällen weder die angewandten Mittel noch die gebildeten Produkte schädlich sein. Die unorganischen Säuren sind wegen ihrer stark ätzenden Wirkung zu vermeiden; die Salpetersäure ist ganz unbrauchbar. Dafür steht für diesen Zweck eine Anzahl organischer Säuren zur Verfügung, darunter besonders die Citronen- und Weinsäure.

Die Kohlensäure nimmt auch in pharmakologischer Hinsicht eine Sonderstellung ein. Sie dient in Form der Kohlensäurewässer nicht nur als beliebtes Genußmittel, sondern ist zugleich ein wirksames Mittel in katarrhalischen Zuständen und bei den kleinen Leiden und Verstimmungen des Magens, die sich so häufig nach Unmäßigkeiten im Essen und Trinken einstellen. Die Erklärung für die heilsamen Wirkungen dieser gasförmigen Säure ist darin zu suchen, daß sie auch bei Gegenwart von Alkalien wirksam bleibt. Sie durchdringt die Magenwandung von allen Seiten und wird dann nicht, wie andere Säuren, in den Geweben vollständig neutralisiert, sondern ist hier bei genügender Menge gleichzeitig als Bicarbonat

und im absorbierten Zustande enthalten. In dieser Weise vermag die Kohlensäure die Funktionen der Gewebe anzuregen, ohne die wesentlichen Eigenschaften der Alkalien aufzuheben. Dazu kommt als weiteres günstiges Moment, daß die Erregung stets eine mäßige bleibt und daher niemals durch ein Übermaß schaden kann.

Eine besondere Bedeutung gewinnt die Kohlensäure noch dadurch, daß sie die Resorption des Wassers im Verdauungskanal begünstigt. Ist das letztere kohlen-säurehaltig, so erfolgt, von der Zeit der Aufnahme an gerechnet, eine raschere Ausscheidung desselben durch die Nieren, also ein beschleunigter Durchgang durch den Organismus (Quincke¹⁾). Die Kohlensäurewässer sind daher in diesem Sinne stärkere Diuretica als das gewöhnliche Wasser und verstärken vielleicht auch die Wirkung des letzteren auf den Stoffwechsel.

Im Gegensatz zum Magen steht der Darm fast beständig unter dem Einfluß eines alkalischen Inhalts. Nimmt der letztere eine saure Reaktion an, infolge abnormer Säurebildung oder nach der Entleerung des sauren Mageninhalts in den Darm, so genügt diese Veränderung allein, um eine Reizung der Schleimhaut, verstärkte peristaltische Bewegungen und Stuhlentleerungen hervorzurufen. Für therapeutische Zwecke lassen sich dem Darm direkt keine Säuren zuführen, weil mäßige Mengen derselben wegen der Neutralisation und Resorption über das Duodenum hinaus nicht vordringen, größere Quantitäten dagegen ätzend wirken.

Nur die relativ schwer resorbierbaren sauren Alkalisalze der mehrbasischen organischen Säuren, z. B. das saure weinsaure Kalium, gelangen weiter in den Darm hinunter, machen seinen Inhalt sauer, regen die Peristaltik an und verursachen deshalb schon nach bedeutend kleineren Gaben Stuhlentleerungen, als die neutralen Salze der Glaubersalzgruppe. Dem Gehalt an solchen sauren Salzen verdanken auch manche Fruchtsäfte und Extracte ihre abführende Wirkung. Unter ihnen sind besonders das Pflaumen- und Tamarindenmus sowie das Queckenwurzelextract (vergl. oben S. 450) zu nennen.

1) Quincke, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 101. 1877.

Von großem Interesse ist das **Verhalten der Säuren im Blute** sowie die Frage nach der Neutralisation der Alkalien im letzteren und im Gesamtorganismus.

Da alle Säuren leicht resorbierbar sind, so nahm man a priori an, daß nach ihrer Zufuhr die Alkalien des Blutes neutralisiert und in Form der entsprechenden Salze in den Harn übergeführt werden. Die Versuche von Miquel (1851), welche an Hunden nach Schwefelsäurezufuhr eine Vermehrung der löslichen Salze der Harnasche ergaben, schienen diese Annahme zu unterstützen. Indessen hatte schon Bence Jones (1849) nach dem Einnehmen von verdünnter Schwefelsäure eine Zunahme der sauren Reaktion des Harns beobachtet und Eylandt¹⁾ dieses Resultat für die unorganischen und eine Anzahl organischer Säuren bestätigt. Gleichzeitig fand Ph. Wilde²⁾ in Versuchen, die er ebenfalls an sich selbst ausführte, nach dem Einnehmen von Schwefel- und Phosphorsäure die Menge des Kalis und Natrons im Harn nicht erheblich vermehrt. Fr. Hofmann³⁾ fütterte eine Taube 39 Tage lang mit Eidotter, weil dieser beim Verbrennen wegen des Lecithingehalts eine saure Asche liefert. Die Menge der Gesamtasche und der analysierten Salze war im Harn und Kot genau dieselbe wie in der Nahrung. Demnach war eine Entziehung von Basen nicht eingetreten. Am Hunde zeigte zuerst Gaehdgens⁴⁾, daß nach der Aufnahme von Schwefelsäure die Vermehrung der fixen Basen im Harn nur eine geringe ist und zur Neutralisation der in den letzteren übergegangenen Schwefelsäure bei weitem nicht ausreicht, daß also eine Entziehung von Basen in nennenswertem Maße durch Säurezufuhr nicht zu erzielen ist. Dagegen fand Salkowski⁵⁾, daß nach Fütterung mit Schwefelsäure und mit Taurin, welches bei seiner Verbrennung im Organismus freie Schwefelsäure liefert, an Kaninchen im Harn fixe Basen in vermehrter Menge auftreten.

Das Verhalten der Säuren gegen die Alkalien des Blutes läßt sich am sichersten aus den Veränderungen erschließen, welche die Menge der Blutkohlensäure erleidet. Es gelingt nach den Untersuchungen von Walter⁶⁾ an Kaninchen bei Salzsäurefütterung durch Neutralisation eine tödliche Alkalienentziehung ohne alle Nebenwirkungen herbeizuführen. Der Tod erfolgt unfehlbar, und zwar infolge von Lähmung der Respirations- und Gefäßnervencentren, wenn die

1) Eylandt, De acidorum sumptorum vi in urinae acorem. Diss. Dorpat 1854.

2) Wilde, Disquisitiones quaedam de alcalibus per urinam excretis. Diss. Dorpat 1855.

3) Hofmann, Ztschr. f. Biolog. 7. 338. 1871.

4) Gaehdgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872. 833.

5) Salkowski, Virchows Arch. 58. 1. 1873.

6) Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 148. 1877.

alkalische Reaktion des Blutes in die neutrale übergeht und der Kohlensäuregehalt des letzteren von 24—28 Vol. Proc. normal auf 2,9—2,5 Vol. Proc. gesunken ist. Diese hochgradige, auf Neutralisation der Blutalkalien beruhende Kohlensäureverminderung kommt zustande, wenn den Tieren, sei es bei gewöhnlicher Fütterung und alkalischem Harn, sei es bei Ernährung mit Weizengraupen und bei sauer reagierendem Harn, innerhalb 1—2 Tagen auf jedes kg Körpergewicht 1,0 g HCl in den Magen gebracht wird. Der Tod tritt meist ganz plötzlich ohne besondere Erscheinungen ein. Aber ebenso sicher erfolgt selbst in der Agonie fast sofortige Erholung des Tieres, wenn ihm wie bereits (oben S. 459) erwähnt ist, eine Lösung von Natriumcarbonat in das Blut eingespritzt wird.

An Hunden läßt sich nach Säurezufuhr eine erhebliche Neutralisation der Alkalien des Blutes unter keinen Umständen hervorrufen, selbst dann nicht, wenn die Säuregaben so hoch genommen werden, daß sie durch Ätzung des Magens das Tier krank machen. Im Harn findet sich neben der Säure Ammoniak in vermehrter Menge, so daß etwa Dreiviertel der zugeführten Säure an diese Base gebunden zur Ausscheidung gelangen und infolgedessen die fixen Alkalien des Blutes vor der Neutralisation bewahrt bleiben (Walter).

Auch in der durch starke künstliche Respiration herbeigeführten Apnoe ist die Kohlensäuremenge des Blutes, wie P. Hering¹⁾ zuerst nachgewiesen hat, erheblich vermindert, aber im Durchschnitt nur auf die Hälfte, d. h. wohl um so viel, daß im Blute aus dem doppelten einfachen Carbonat gebildet wird. Daher kann die enorme Kohlensäureverminderung bei der Säurevergiftung nicht von verstärkten Respirationsbewegungen abhängig sein.

Wie beim Hunde erscheint auch beim Menschen der größte Teil der aufgenommenen Säuren im Harn an Ammoniak gebunden (Coranda²⁾).

Auch bei längere Zeit fortgesetzter Fütterung von Kaninchen mit nicht tödlichen Mengen Salzsäure findet eine Neutralisation der letzteren durch Ammoniak, also eine Anpassung der Tiere der Säurewirkung gegenüber, nicht statt. Die im Harn ausgeschiedene Menge des Ammoniaks erfährt bei dieser fortgesetzten Säurezufuhr keine Vermehrung. Die Tiere sterben, wenn

1) P. Hering, Einige Unters. üb. d. Zusammensetz. der Blutgase während der Apnoe. Diss. Dorpat 1867.

2) Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12.** 76. 1879.

die mit den Nahrungsmitteln aufgenommene, zur Neutralisation verfügbare Alkalimenge nicht mehr ausreichend ist (Kettner¹⁾).

Da das Ammoniak unter gewöhnlichen Verhältnissen im Organismus leicht und vollständig in Harnstoff umgewandelt wird, so muß dieser Vorgang bei der Säurezufuhr eine Hemmung erfahren, wahrscheinlich in der Leber, welcher die Säure nach ihrer Resorption von der Pfortader zunächst zugeführt wird.

In verschiedenen acuten fieberhaften und in chronischen Krankheiten tritt ebenfalls Ammoniak im Harn in vermehrter Menge auf (Boussingault; Duchek; Koppe, 1868; Hallervorden²⁾). Wie weit in diesen Fällen eine vermehrte Bildung und Ausscheidung von Säuren, wie die der Oxybuttersäure im Diabetes, oder eine Hemmung der Harnstoffsynthese aus anderen Ursachen im Spiele ist, werden künftige Untersuchungen lehren.

So wichtig auch das geschilderte Verhalten der Säuren zu den fixen Basen des Organismus und zum Ammoniak und die sich daraus ergebenden Beziehungen zur Harnstoffbildung sind, so wenig läßt sich aus diesen Tatsachen ein Schluß über den Einfluß jener Vorgänge auf den Gesamtstoffwechsel ziehen. Daher ist es vorläufig nicht möglich, rationelle Indicationen für die Anwendung der Säuren in Krankheiten aufzustellen. Sicher ist, daß diese Mittel bei der Behandlung von acuten fieberhaften Krankheiten im wesentlichen die Bedeutung von Genuß- und Erfrischungsmitteln haben. Ob dabei außerdem eine Neutralisation von Alkalien im Bereich der Pfortader und der Leber in irgend einer Weise in Betracht kommt, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Wirkungen in diesem Gebiete würden sich voraussichtlich nicht nur durch die unorganischen und die aromatischen Säuren, sondern auch durch die rein organischen Säuren der Fettreihe hervorbringen lassen, obgleich diese, wie bereits angegeben ist, im Organismus fast vollständig verbrannt werden.

Die **schweflige Säure**, H_2SO_3 , deren gasförmiges Anhydrid oder das Schwefeldioxyd, SO_2 , bei der Verbrennung von Schwefel entsteht und bei Berührung mit Wasser in die Säure übergeht, ist ein kräftiges Reduktionsmittel und findet deshalb als Bleichmittel Anwendung. In pharmakologischer Hinsicht kommt außer der Säurewirkung noch eine

1) Kettner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **47**. 178. 1902.

2) Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **12**. 237. 1880. Literatur.

specifische Giftigkeit namentlich für niedere pflanzliche und tierische Organismen und ihre Keime in Betracht. Doch darf man die Wirkungen der freien schwefligen Säure nicht mit den Wirkungen ihrer Salze verwechseln. In diesen kommt nur die Ionenwirkung der Säure in Betracht, von der oben (S. 438) die Rede war.

Wenn es sich um die Zerstörung von Gärungs-, Fäulniß- und Krankheitserregern und ihrer Keime handelt, so ist die schweflige Säure wirksamer als das Chlor, welches keine specifische Giftigkeit besitzt und außerdem bald an die verschiedensten organischen Substanzen gebunden und dadurch unwirksam gemacht wird, während die schweflige Säure sich viel länger hält. Sehr wirksam ist die schweflige Säure gegen Gärungs- und Schimmelpilze und wird deshalb mit nie ausbleibendem Erfolg in ausgedehntem Maße zum „Schwefeln“ namentlich der Weinfässer benutzt, und dieses fast ausschließlich durch Verbrennen von Schwefel ausgeführt. Der Gesamtgehalt der in solchen Fässern aufbewahrten Weine an schwefliger Säure beträgt nach den Angaben von Kerp¹⁾ meist 50—100 mg, seltener 100—200 mg im Liter. Die höchste gefundene Menge war 466 mg. Von der Gesamtmenge ist nur ein Teil, nicht über 20 mg im Liter, im freien Zustande oder an Basen, bei übermäßigem Schwefeln auch wohl an Zucker gebunden, der Rest als aldehydschweflige Säure im Weine enthalten.

Weniger stark werden Bakterien durch die schweflige Säure beeinflusst, und Dauersporen sind, wie gegen Carbol, heiße Luft und andere Desinfektionsmittel, auch gegen die schweflige Säure sehr widerstandsfähig.

Zur Zerstörung von Infektionsstoffen in Wohnräumen wird die schweflige Säure gegenwärtig kaum mehr angewendet. Sehr geeignet dagegen ist sie, wenn es darauf ankommt, Kellerräume und andere Localitäten von Schimmel und Moder zu befreien. Man verbrennt zu diesem Zwecke etwa 15 g Schwefel auf jeden Kubikmeter des Raumes (Hoppe-Seyler) und hält letzteren einige Stunden oder besser 1—2 Tage geschlossen. Hernach ist es zweckmäßig, zur Neutralisation der schwefligen Säure und der gebildeten Schwefelsäure, welche an allen Gegenständen haften, in dem Raume ein wenig Ammoniakflüssigkeit aus-

1) Kerp, Über d. schweflige Säure im Wein. Sonderabdrücke aus „Arbeiten aus d. Kaiserlichen Gesundheitsamte“. 21. 141. 1904. u. 21. 156. 1904.

zugießen. Vor allen Dingen muß dafür gesorgt werden, daß die schweflige Säure mit den zu desinfizierenden Gegenständen direkt in Berührung kommt, und zwar in Gegenwart von Feuchtigkeit.

Beim Menschen und an höheren Tieren hängt die Giftigkeit der schwefligen Säure lediglich von der local ätzenden Wirkung ab. Schon kleine Mengen schädigen den Magen und Darmkanal. Jacobj und Walbaum¹⁾ stellten 34 Versuche an gesunden Menschen an mit Lösungen von schwefliger Säure, welche gleichzeitig 0,2–0,3% HCl enthielten, um die Neutralisation der schwefligen Säure durch den Mundspeichel zu verhüten. Nach Mengen von 50 mg, und selbst von 25 mg in 0,05procentigen Lösungen stellten sich in den meisten Fällen unangenehme Gefühle im Magen ein, wie Druck und wirkliches Schmerzgefühl, ferner Aufstoßen sowie Durchfälle. Schon 10–20 mg in 0,04procentiger Lösung vermochten bei manchen Personen Übelkeit und Durchfälle hervorzurufen. Geschwefelte Nahrungsmittel, z. B. Früchte, können daher schädlich werden, selbst wenn sie auf 100 g Ware nur die gesetzlich zulässige Menge von 120 mg gebundener schwefliger Säure enthalten, da diese im Magen zu einem größeren Teil frei wird.

Bei der Resorption der schwefligen Säure könnte allenfalls noch in Frage kommen, ob bei der Einatmung des Dioxyds so viel Säure in das Blut gelangen kann, daß ihre Ionenwirkungen zustande kommen (vergl. oben S. 438). Eine Neutralisation von Alkalien im Blute an Menschen erscheint von vornherein ausgeschlossen (vergl. oben S. 479), so daß die schädlichen Wirkungen beim Einatmen des Schwefeldioxyds nur von der localen Ätzung abhängig gemacht werden müssen. In dieser Beziehung wirkt es sehr stark, so daß durch die heftige Reizung Glottiskrampf entstehen kann. Wenn der letztere nicht eintritt, so sind nach Versuchen an Tieren sehr große Mengen erforderlich, um bei der Einatmung den Tod herbeizuführen. Nach den Versuchen von Ogata sterben Kaninchen erst, wenn die Atmungsluft etwa 0,25% Schwefeldioxyd enthält. Hirt meint, daß sogar 1–4% SO₂ in der Atmungsluft für den Menschen noch erträglich seien. Das macht für einen Wohnraum von 100 Kubikmeter 1,45–5,8 kg Schwefel.

Von den organischen Säuren wirkt die Oxalsäure nach

1) Jacobj und Walbaum, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 54. 421. 1906.

ihrer Resorption lähmend auf das Centralnervensystem und auf das Herz. Die Ölsäure ruft bei der Einverleibung durch den Magen und bei subcutaner Einspritzung an Hunden und Kaninchen eine Abnahme des Hämoglobingehalts und eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen hervor.¹⁾

1. *Acidum hydrochloricum*, Salzsäure; spec. Gew. 1,124, 25 % HCl enthaltend.

2. *Acidum hydrochloricum dilutum*, verdünnte Salzsäure; spec. Gew. 1,061, mit 12,5 % HCl. Gaben 5–10 Tropfen, in Verdünnung.

3. *Acidum hydrobromicum*, Bromwasserstoffsäure; 25 % HBr enthaltend.

4. *Acidum sulfuricum*, Schwefelsäure; spec. Gew. 1,836–1,840, 94–98 % H_2SO_4 enthaltend.

5. *Acidum sulfuricum dilutum*, verdünnte Schwefelsäure. Wasser 5, Schwefelsäure 1; spec. Gew. 1,110–1,114, entsprechend 16 %. Gaben 5–20 Tropfen, in Verdünnung.

6. *Acidum sulfuricum crudum*; 91 % H_2SO_4 enthaltend.

7. *Mixtura sulfurica acida*, Hallersches Sauer. Schwefelsäure 1, Weingeist 3. Gaben 5–10 Tropfen.

8. *Acidum nitricum*, Salpetersäure; spec. Gew. 1,153, mit 25 % HNO_3 . *Acidum nitricum crudum*. Die rohe Salpetersäure enthält 61 % HNO_3 . *Acidum nitricum fumans*, rauchende Salpetersäure; spec. Gew. 1,48–1,50.

9. *Acidum phosphoricum*, Phosphorsäure; spec. Gew. 1,154, entsprechend 25 % H_3PO_4 . Gaben 5–20 Tropfen, täglich bis 10,0, in Verdünnung.

10. *Acidum boricum*, Borsäure. Schuppenförmige, in 25 Wasser und 15 Weingeist, auch in Glycerin lösliche Kristalle. Gaben 0,2–1,0, täglich bis 5,0 in Lösung.

11. *Unguentum acidi borici*, Borsalbe. Borsäure 1, Paraffinsalbe 9.

12. *Acidum formicium*, Ameisensäure; spec. Gew. 1,060–1,063, 25 % wasserfreie Säure enthaltend.

13. *Spiritus Formicarum*. Lösung von 4 % Ameisensäure in wäbrigem Weingeist.

14. *Acidum aceticum*, Essigsäure, Eisessig; spec. Gew. 1,064, 96 % wasserfreie Säure enthaltend.

15. *Acidum aceticum dilutum*, spec. Gew. 1,041, 30 % wasserfreie Säure enthaltend.

16. *Acidum trichloroaceticum*, Trichloressigsäure. Zerfließliche Kristalle.

17. *Acetum*, Essig; 6 % wasserfreie Essigsäure enthaltend.

18. *Acetum aromaticum*. Lavendel-, Pfefferminz-, Rosmarin-,

1) Vergl. Faust, Über chronische Ölsäurevergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Supplementband 1908. S. 171.

Wacholder- und Zimmtöl je 1, Citronen- und Nelkenöl je 2, Weingeist 441, verd. Essigsäure 650, Wasser 1900. Veraltetes Desinfectionsmittel.

19. *Acetum pyrolignosum crudum*, roher Holzessig; nach Teer und Essigsäure riechende, braune, mindestens 6% Essigsäure enthaltende Flüssigkeit. Veraltetes Desinfectionsmittel.

20. *Acetum pyrolignosum rectificatum*; gelbliche Flüssigkeit von brenzlichem und saurem Geruch, welche nicht unter 5% Essigsäure enthalten soll. Wurde auch innerlich gegeben.

21. *Acidum lacticum*, Gärungsmilchsäure; sirupdicke, 75% reine Säure enthaltende Flüssigkeit.

22. *Acidum tartaricum*, Weinsäure; in 0,8 Wasser und 2,5 Weingeist löslich. Zu Limonaden (1:200–300 Flüssigkeit) und Brausepulvern.

23. *Acidum citricum*, Citronensäure; in 0,54 Wasser, 1 Weingeist und 50 Äther löslich. Zu Limonaden 1–2:1000 Flüssigkeit.

24. *Pulvis aërophorus*, Brausepulver. Natriumbicarbonat 26, Weinsäure 24, Zucker 50, in gelinder Wärme getrocknet und gemischt. Teelöffelweise in einem Glase Wasser.

25. *Pulvis aërophorus anglicus*, englisches Brausepulver. Natriumbicarbonat 2,0 g, Weinsäure 1,5 g, ersteres in gefärbter, letztere in weißer Papierkapsel zu dispensieren.

Die Mineralwässer.

Mineralwasser nennt man jedes Quellwasser, welches für therapeutische Zwecke Verwendung findet. Die Mineralwässer gehören als Gemenge zu keiner bestimmten pharmakologischen Gruppe, sondern vereinigen in sich mehr oder weniger vollständig die Wirkungen des warmen und kalten Wassers, der leicht und schwer resorbierbaren Salze, der Alkalien und der Kohlensäure. Daß die in solchen Wässern meist in verschwindend kleiner Menge enthaltenen besonderen Bestandteile, z. B. Jodide, Bromide, Lithiumsalze und Gips, oder die neuentdeckten, auch in „Mineralquellen“ vorkommenden Elemente Argon und Helium und andere dieser Edelgase oder gar unbekannte Stoffe und Kräfte keine wichtige selbständige Rolle spielen, braucht bei einer wissenschaftlichen Betrachtung gegenwärtig nicht mehr ausdrücklich betont zu werden.

Spezifische Ionenwirkungen in dem oben (S. 403 u. 423) dargelegten Sinne kommen bei der Wirkung der Mineralwässer nicht in Betracht. Man hat es nur mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Moleküle und, soweit diese dissociirt sind, ihrer Ionen zu tun. Da aus dem Glaubersalz im vollständig dissociirten Zustande 3, aus dem Bittersalz nur 2 Ionen ent-

stehen und da bei der Concentration, in der diese Salze in den abführenden Mineralwässern enthalten sind, die Dissociation nur eine geringe ist, so würde man zu einer ganz unzutreffenden Vorstellung über die Wirksamkeit dieser Mineralwässer kommen, wenn man der Beurteilung dieser Verhältnisse die Ionenzahl bei vollständiger Dissociation zugrunde legen wollte. Daher ist es nicht zweckmäßig, die Bestandteile eines Mineralwassers auf Ionen berechnet aufzuführen.

Die Wirkungen einer Heilquelle sind demnach lediglich nach ihren Hauptbestandteilen zu beurteilen, zu denen das Wasser, die Chloride des Natriums und Kaliums, die Carbonate und Sulfate des Natriums und Magnesiums und die Kohlensäure gehören.

Je vollständiger und gleichmäßiger diese verschiedenen Gruppen von Bestandteilen in einem Wasser vertreten sind, desto mannigfaltiger sind seine Wirkungen und desto zahlreicher die Fälle, in denen es nützlich zu werden verspricht. Daher gehört der Karlsbader Sprudel, der nichts außergewöhnliches, sondern nur die genannten Substanzen in sehr gleichmäßiger Mischung enthält, zu den wirksamsten Mineralwässern, die es gibt. Dieses Wasser beeinflusst gleichzeitig den Magen, den Darm, den Stoffwechsel und die Nierensekretion in jeder unter solchen Verhältnissen überhaupt möglichen Weise. Daß die Wirkungen der leicht resorbierbaren und der abführenden Salze einander nicht ausschließen, sondern nebeneinander auftreten können, ergibt sich aus der Tatsache, daß das Glaubersalz die Resorption und den Durchgang des Kochsalzes durch den Organismus nicht stört (Buchheim, 1854).

Es liegen auch keinerlei objective Erfahrungen vor, welche die Annahme rechtfertigen könnten, daß die natürlichen Mineralwässer anders, und zwar günstiger wirken als die künstlichen, falls die Zusammensetzung beider im wesentlichen die gleiche ist. Man kann sich bei der Begründung einer solchen Annahme auch nicht auf das Vorkommen der Edelgase, Argon und Helium, sowie von Radium in den Heilquellen berufen, weil die ersteren auch in der atmosphärischen Luft enthalten sind und das letztere in nicht geringerer Menge nicht selten auch in gewöhnlichem Quell- und Wasserleitungswasser vorkommt. Auch hat man mit der Radiumbehandlung bisher keine erheblichen Erfolge erzielt. Außerdem läßt sich stark radioaktives

Wasser leicht künstlich herstellen. Poulsson¹⁾ erhielt mittelst Radiumbaryumbromid ein solches Wasser, dessen Radioaktivität die der radioaktivsten Quellen in Gastein um mehr als das 1000fache übertraf. Die künstlichen Mineralwässer könnten auch solchen Kranken aus verschiedenen Volkskreisen zugänglich gemacht werden, die nicht in der Lage sind, teure Bade- und Kurorte aufzusuchen. Das Bestreben, den künstlichen Mineralwässern eine größere Verbreitung zu verschaffen, muß daher als sehr verdienstlich anerkannt werden. Die Erfolge nach ihrer Anwendung werden aber allerdings nur unter der Voraussetzung mit denen der natürlichen Übereinstimmung zeigen, daß die Bedingungen, unter denen der kurgemäße Gebrauch stattfindet, in beiden Fällen die gleichen sind. Diese Forderung ist keineswegs so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat, weil die dabei in Frage kommenden complicierten Verhältnisse weder leicht zu übersehen noch sicher zu beurteilen sind.

Die geographische und topographische Lage eines Badeortes, seine Höhe über dem Meere, die Temperatur und ihre Schwankungen, die Luftfeuchtigkeit und mancherlei andere klimatische Verhältnisse bilden im Verein mit den Wirkungen der Quellenbestandteile und mit der Beschaffenheit der Diät und der übrigen Lebensweise eine Summe von wirksamen Faktoren, deren Bedeutung sich zwar im allgemeinen begreifen, im concreten Falle aber nicht zergliedern läßt und die man deshalb nicht überall leicht herbeizuführen und zu beherrschen im Stande ist.

Die Balneologie ist daher eine rein empirische Wissenschaft und Gegenstand einer hohen ärztlichen Kunst. Nur muß sie auf rein wissenschaftlicher Basis erwachsen und sich noch mehr von den Schlacken befreien, die ihr teils von alters her, teils aus anderen Gründen auch gegenwärtig noch anhaften. Wer an einen Unterschied zwischen „künstlicher“ und „tellurischer“ Wärme glaubt, wer ein großes Gewicht auf das spurenhafte Vorkommen einzelner seltener Bestandteile in einer Quelle legt oder gar elektrische Ströme in derselben wirksam sein läßt und überhaupt in den Mineralwässern etwas anderes erblickt als physikalische Agentien und Lösungen der

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 443.

oben genannten Substanzen, der verläßt den Boden der Wissenschaft, auch den der rein empirischen, und begibt sich auf das Gebiet des Glaubens und der populären medicinischen Dogmatik, und keine Dialektik vermag ihn vor dem Vorwurf der Unwissenschaftlichkeit zu schützen.¹⁾

6. Gruppe der Halogene.

(Gruppe des Chlors.)

Diese Gruppe umfaßt außer den freien Halogenen — Chlor, Brom, Jod — auch die unterchlorigsauren Salze. Einzelne andere Verbindungen, z. B. das Phosphorchlorid, haben keine praktische Bedeutung.

Die Halogene verursachen durch die gleichen Eigenschaften, denen sie ihren zerstörenden Einfluß auf organische Stoffe im allgemeinen verdanken, an den Geweben des lebenden Körpers Ätzungen jeder Art und jeden Grades mit den verschiedensten oben (S. 451) geschilderten Folgen und Ausgängen.

Die zunächst auftretenden Veränderungen des Protoplasmas gestalten sich dabei in ähnlicher Weise wie nach der entsprechenden Einwirkung der Säuren. Ob bloß die verschiedenen Formen der Entzündung oder eine völlige Zerstörung (chirurgische Ätzung) eintreten, hängt im wesentlichen von der Menge des Chlors, Broms oder Jods und von der Dauer der Einwirkung ab. Doch ätzt das Jod unter den gleichen Bedingungen weit weniger stark, aber anhaltender als die beiden anderen Halogene.

Die zerstörenden Wirkungen des Chlors haben es in den Ruf eines unfehlbaren Desinfektionsmittels gebracht. Es gelingt in der Tat verhältnißmäßig leicht, durch seine Anwendung übelriechende Substanzen, namentlich Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium, in faulenden Massen zu zerstören und diesen den Schein der Unschädlichkeit zu erteilen. Man darf ferner mit Sicherheit annehmen, daß auch kein Ansteckungsstoff seinem zerstörenden Einfluß entgeht, wenn

1) Eine Darstellung der Wirkungen der Mineralwässer gibt C. Jacobj in der pharmakologischen Einleitung zu dem Deutschen Bäderbuch. Als Manuskript gedruckt Januar 1906; in gekürzter Form in „Deutsches Bäderbuch“, bearbeitet unter Mitwirkung des Kaiserlichen Gesundheitsamts. Leipzig, J. J. Weber 1907. S. LXVIII.

letzterer in genügendem Maße sich geltend machen kann. Aber gerade diese Bedingung ist in vielen Fällen nur schwierig, in anderen gar nicht zu erfüllen. Das Chlor wirkt nicht in spezifischer Weise giftig auf das Protoplasma der Organismen ein, sondern zerstört diese durch Spaltung oder Umwandlung der organischen Substrate.

Wenn daher Ansteckungsstoffe durch dieses Mittel unschädlich gemacht werden sollen, so kann das mit Erfolg nur in der Weise geschehen, daß man alle Medien, in denen jene sich befinden, und alle Gegenstände, an denen sie haften, in mehr oder weniger bedeutendem Umfange mit zerstört, also die Haut und ihre Anhänge oder einzelne Teile anderer Organe, wenn es sich um die Zerstörung von Tripper-, Schanker-, Leichengift oder anderer Infektionsstoffe handelt, sowie Tapeten, Kleider und ähnliche Gegenstände, wenn man diese von Ansteckungsstoffen zu befreien wünscht. Erfolgt die Anwendung des Chlors nicht in dieser ausgiebigen Weise, so läuft man Gefahr, daß es von gleichgültigen Substanzen gebunden wird, bevor es die schädlichen zu zerstören vermochte. Die ehemals so gerühmten Chlorräucherungen, die man oft in komischer Weise bei Epidemien auch zum Desinficieren von Personen benutzte, sind deshalb mit Recht außer Credit gekommen.

Mit mehr Erfolg dient der Chlorkalk im großen Maßstabe zur Desinfection von Latrinen und anderen Fäulnißstätten, bei denen die Umgebung nicht geschont zu werden braucht. Doch ist es zweckmäßig, vorher ihre Entleerung vorzunehmen, weil selbst die größten anwendbaren Chlorkalkmengen nicht genügend sind, um den ganzen Inhalt einer Latrine auch nur vorübergehend zu desinficieren. In solchen Fällen ist der Chlorkalk weniger wirksam als der Ätzkalk (vergl. oben S. 455); doch hat er den Vorteil, daß das Chlor auch an solche Stellen des zu desinficierenden Raumes gelangt, die mit dem Ätzkalk nicht in Berührung kommen. Die Entwicklung des Chlors kann dabei durch verdünnte rohe Schwefel- oder Salzsäure beschleunigt werden.

Das Chlorwasser, welches früher äußerlich als Desinfections- und Ätzmittel, innerlich bei Infektionskrankheiten vielfache Anwendung fand, ist gegenwärtig, und zwar mit Recht veraltet. Von einer Wirkung des Chlors nach der Re-

sorption kann nicht die Rede sein, weil die kleinen Mengen, um die es sich bei der arzneilichen Anwendung handelt, bereits im Mageninhalt von eiweißartigen und anderen Substanzen gebunden werden und deshalb im freien Zustande gar nicht in das Blut, geschweige denn in den Harn gelangen, wie letzteres sich irrthümlicherweise angegeben findet.

Die Verbindungen des Jods mit den eiweißartigen Stoffen sind sehr locker und werden schon durch Dialyse und durch Coagulation des Eiweißes zersetzt (Boehm und Berg¹⁾). Feste Verbindungen des Jods mit Eiweißstoffen finden sich unter normalen Verhältnissen in der Schilddrüse (vergl. oben S. 430).

Bestreicht man die Haut mit einer Jodlösung, so färbt sich die Epidermis entsprechend der Menge des angelagerten Jods entweder gelb oder mehr oder weniger dunkelbraun. Infolge der Reizung, die das Mittel verursacht, entsteht an der Applicationsstelle in mäßigem Grade eine chronisch verlaufende Entzündung oder auch nur eine Steigerung der gewöhnlichen Ernährungsvorgänge, unter deren Einfluß, wie bereits im allgemeinen angegeben ist (oben S. 453), pathologische Produkte häufig zur Resorption gelangen.

Die Bedeutung und der Vorzug, den das Jod vor anderen Reizmitteln dieser Art beanspruchen darf, besteht darin, daß es längere Zeit an der Applicationsstelle haften bleibt, daß die Wirkung sich von da aus wegen der Flüchtigkeit der Substanz bis zu einer ansehnlichen Tiefe erstreckt, und daß man es bei einiger Übung in der Hand hat, durch wiederholtes Auftragen größerer oder kleinerer Mengen des Mittels der Reizung jeden gewünschten Grad zu erteilen und diesen während längerer Zeit in sehr gleichmäßiger Weise zu unterhalten. Außerdem kommt dann auch die antiseptische und desinficierende Wirkung des Jods in Betracht. Auf solche Verhältnisse und nicht auf spezifische Wirkungen sind die Heilerfolge zurückzuführen, die man bei der Behandlung von Exsudaten und Gewebswucherungen mit den sogen. Jodbepinselungen oft rascher und sicherer als mit anderen Reizmitteln erzielt. Die Erfahrung lehrt, wie die Wirkung in jedem Falle nach Stärke und Dauer beschaffen sein muß, um den günstigsten Erfolg zu verbürgen.

1) Boehm u. Berg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5, 329. 1876.

Die innerliche Anwendung des Jods als locales Mittel bei dem habituellen Erbrechen Schwangerer, bei der Seekrankheit und in ähnlichen Zuständen oder an Stelle des Jodkaliums bei Syphilis hat man gegenwärtig wohl so ziemlich aufgegeben. Es dient dagegen in Form seiner Lösungen (Jodtinctur und Jodjodkaliumlösung) als Ätzmittel zur Hervorrufung einer sogen. adhäsiven Entzündung, um nach der Entleerung von Ovarialcysten und Hydrocelen die Innenwandungen derselben zur Verwachsung zu bringen. Auch in diesem Falle bietet das Jod den Vorteil, daß es lange haftet und daher die heilsame Entzündung die nötige Zeit unterhält, ohne durch seine Verbindung mit den Gewebsbildnern Schorfbildung herbeizuführen.

Nach der Einspritzung solcher Jodlösungen in punktierte Eierstockscysten traten Vergiftungserscheinungen auf, bestehend in soporösen Zuständen, Schmerzhaftigkeit der Magen-gegend und heftigem Erbrechen, Cyanose der Wangen und Extremitäten und Exanthenen der Haut. Die erbrochenen Massen enthielten losgeschälte Labdrüsen und in reichlicher Menge gebundenes und anfangs auch etwas freies Jod (E. Rose¹⁾).

An Hunden ließen sich nach der Einspritzung von tödlichen Gaben von Jodnatrium und Jodjodnatrium nur Nierenblutungen, aber keine Veränderungen der Magenschleimhaut constatieren (Boehm und Berg), während die letztere an Kaninchen nach subcutaner Application des Jodjodnatriums Lockerung, Hyperämie und Ekehymosen aufwies (Binz²⁾). In jenen Vergiftungsfällen beim Menschen hat das Jod wahrscheinlich als Jodid den Organismus durchwandert und ist dann im Magen analog der Salzsäure in Form von Jodwasserstoffsäure ausgeschieden und diese unter Auftreten von freiem Jod und organischen Jodverbindungen zersetzt worden (vergl. oben S. 426 u. 427).

Unter den Symptomen der Vergiftung beobachtete Rose an Menschen Schwinden des Arterienpulses sowie Blässe und Kälte der Haut bei gleichzeitiger kräftiger Herzaktion. Er leitet diese Erscheinungen von einer durch Arterienkrampf verursachten Verengerung der Gefäßlumina her. Doch tritt an Tieren nach der Injection von Jodjodnatrium keine Blutdrucksteigerung ein, die auf eine solche Verengerung der Gefäßweite hindeuten könnte (Boehm und Berg).

1) E. Rose, Virchows Arch. **35**. 12. 1866.

2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 119. 1880.

Hunde, denen man auf jedes kg Körpergewicht 40 mg in Natriumjodid gelöstes Jod in das Blut einspritzt, sterben unter den gleichen Erscheinungen und in derselben Zeit wie nach der Injection von Jodnatrium (Boehm und Berg). Doch darf man daraus nicht den Schluß ziehen, daß es sich in beiden Fällen um eine Wirkung freien Jods handelt.

1. Aqua chlorata, richtiger Aq. Chlorig, Chlorwasser; 0,4–0,5% Cl enthaltend.

2. Calcaria chlorata, Chlorkalk. Soll 25% wirksames Chlor enthalten. Gemenge von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und Calciumhydroxyd. Verdünnte Salz- oder Schwefelsäure entwickelt doppelt soviel freies Chlor, als im unterchlorigsauren Calcium enthalten ist, nach der Formelgleichung: $\text{Ca}(\text{ClO})_2 + \text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{SO}_4 = 4\text{Cl} + 2\text{CaSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$.

3. Bromum, Brom. Dunkelbraune, in 30 Wasser lösliche, sehr flüchtige Flüssigkeit.

4. Jodum, Jod. Schwarzgraue, metallisch glänzende Tafeln; löslich in 5000 Wasser, in 10 Weingeist, leicht in Jodkalium- und Jodnatriumlösung. Gaben 0,010–0,02!, täglich bis 0,06!, in Jodkalium gelöst.

5. Tinctura Jodi, Jodtinctur. Jod. 1, Weingeist 10. Gaben innerlich bis 0,2!, täglich 0,6!

Jodoformium, Jodoform (vergl. oben S. 64 u. 68).

7. Gruppe der Oxydationsmittel.

(Gruppe des Sauerstoffs.)

Die physiologischen Oxydationen im Organismus sind ausschließlich von dem Blutsauerstoff abhängig, der auf die durch das Oxydationsenzym¹⁾ oxydationsfähig gemachten wasserstoffhaltigen Stoffe übertragen wird, so daß die Oxydation als eine Synthese unter Wasseraustritt angesehen werden kann. Die Blaufärbung des Quajakharzes durch Oxydation, die sogenannte Quajakreaktion, beweist nicht die Gegenwart jenes Oxydationsfermentes, vielleicht überhaupt keines Fermentes oder Enzyms²⁾. Die gewöhnlichen Oxydationsmittel wirken nur auf die Applicationsstellen. Sie bringen die verschiedenen Formen und Grade der Ätzung und Zerstörung hervor und finden in dieser Richtung auch praktische Anwendung.

1) Vergl. Jaquet, Über die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**, 386. 1892.

2) Vergl. Alsberg, Beiträge zur Kenntniß der Quajakreaktion. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 39. Literatur.

Das **übermangansaure Kalium**, KMnO_4 , ist ein energisches Desinfectionsmittel, welches besonders zur Zerstörung von übelriechenden und schädlichen Zersetzungsprodukten an der unversehrten Haut, an Wunden, Geschwüren und in leicht zugänglichen Körperhöhlen dient. Da es aber schon von kleinen Mengen zahlloser organischer Substanzen sehr rasch völlig zersetzt wird, indem es diese oxydiert, so bleibt die Wirkung entweder auf die oberflächlichen Teile beschränkt oder betrifft nur solche Stoffe, welche leicht oxydierbar, aber nicht zugleich schädlich sind. Man kann daher das Mittel mit Vorteil bloß zur Befreiung der äußeren Haut von anhaftenden Infektionsstoffen und allenfalls noch als Mundspülwasser benutzen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die betreffenden Hautpartien durch abgeschiedenes Mangansuperoxyd vorübergehend braun gefärbt werden.

Aus denselben Gründen wie die Desinfection bleibt auch die Ätzung, die das übermangansaure Kalium verursacht, auf die oberflächlichen Gewebsschichten beschränkt. Als Ätzmittel für chirurgische Zwecke eignet es sich außerdem auch deshalb nicht, weil es bei gewöhnlicher Temperatur die Eiweißstoffe nur schwer angreift.

Zu Desinfectionen in großem Maßstabe wird dieses Mittel seines hohen Preises wegen nur wenig gebraucht.

Die **Chromsäure**, H_2CrO_4 , die im festen Zustande nur als Anhydrid, CrO_3 , bekannt ist, kann in pharmakologischer Beziehung kaum zu den Oxydationsmitteln gerechnet werden, weil bei ihr die Säurewirkung in den Vordergrund tritt. Sie dient in beschränktem Maße in der Chirurgie als Ätzmittel. Die Zerstörung läßt sich aber nach Ausdehnung und Tiefe schwer localisieren, weil die Säure zerfließlich ist und keinen festen, die angrenzenden Teile schützenden Schorf bildet.

Die sauren chromsauren Salze sind schwache Ätzmittel. In Form dieser Salze wird die Chromsäure, die nach Versuchen an Tieren auch von Wundflächen zur Resorption gelangt, durch die Nieren ausgeschieden und verursacht parenchymatöse Nephritis (Gergens, 1876).

Zu den stärksten Oxydationsmitteln gehört der dreiatomige Sauerstoff oder das **Ozon**, O_3 , welches ebenfalls nur local wirkt. Bei der Einatmung verursacht es heftige Reizung der

Respirationswege (Häcker und Al. Schmidt¹⁾). Bei wiederholter Einwirkung im Laufe mehrerer Tage finden sich in den Lungen Bronchitis, Lungenödem und Blutaustretungen (H. Schulz²⁾).

Das **Wasserstoffsuperoxyd**, H_2O_2 , wirkt nur auf leicht oxydierbare Verbindungen ein. Es wird von verschiedenen Protoplasmaformen, wie Blutkörperchen, Leukocyten, Hefezellen in Wasser und gewöhnlichen Sauerstoff (O_2) zersetzt oder „katalysiert“. Sehr energisch katalysierend wirkt das Stroma der roten Blutkörperchen, nicht aber das reine Hämoglobin (Bergengruen und Alex. Schmidt³⁾). Nach Schoenlein katalysieren auch alle chemischen Fermente oder Enzyme sehr stark. Diese können dabei zerstört werden, aber, wie es scheint, nur dann, wenn der frei werdende Sauerstoff nicht durch leicht oxydierbare, in den Fermentlösungen enthaltene Stoffe gebunden wird. Die Resultate von Versuchen über den Einfluß des Wasserstoffsuperoxyds auf Fermente, lassen daher keine unmittelbaren Schlußfolgerungen zu. Das gleiche gilt von Infektionsstoffen. Pockenlymphe, Trippersekret und die Produkte anderer Geschwüre sollen katalysierend wirken, wenn sie Infektionsstoffe enthalten (Schoenlein). Man hat deshalb das Wasserstoffsuperoxyd schon früher in derartigen Fällen als Desinfektionsmittel empfohlen und wendet es neuerdings wieder für diesen Zweck an, seit es technisch leicht dargestellt werden kann und in reinem Zustande als Lösung mit 30 $\frac{0}{0}$ H_2O_2 unter dem Namen Perhydrol in den Handel kommt.

Von unorganischen Superoxyden hat man das Natrium-, Magnesium- und Zinksuperoxyd, von organischen, abgesehen von dem superoxydhaltigen Terpentinöl (vergl. oben S. 370), das Benzoylsuperoxyd als antiseptische und desinficierende Mittel anzuwenden versucht.

Es läßt sich zwar nicht annehmen, daß die Infektionsstoffe, wenn sie auch katalysierend wirken mögen, dabei selbst zerstört werden, indeß scheint Wasserstoffsuperoxyd und überhaupt sauerstoffhaltiges Wasser auf viele Mikroorganismen sehr dele-

1) Häcker, Über d. Einfl. ozonisierter Luft auf die Atmung warmblütiger Tiere. Diss. Dorpat 1863.

2) H. Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 364. 1892.

3) Bergengruen, Üb. d. Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und verschiedenen Protoplasmaformen. Diss. Dorpat 1888.

tär zu wirken. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man faulende Flüssigkeiten in einem geeigneten Behälter unter Zutritt von Luft wie bei der Schnellseigfabrikation über Hobelspäne herabrieseln läßt. Nach einigen Tagen werden derartige Flüssigkeiten völlig geruchlos und sind jetzt frei von Fäulnißorganismen. Zucker wird bei Gegenwart von Natriumcarbonat unter diesen Bedingungen völlig verbrannt. Darauf beruht die desinficierende Wirkung der feuchten Luft und die Bedeutung des längere Zeit fortgesetzten Lüftens von Räumen.

1. **Kalium permanganicum**, Kaliumpermanganat, übermangansaures Kalium; in 16 Wasser löslich. Äußerlich in 0,1—0,5% Lösung; innerlich 0,05—0,1.

2. **Acidum chromicum**, Chromsäureanhydrid. Lockere, rote Kristallmasse.

*3. **Kalium bichromicum**, saures chromsaures Kalium; in 10 Wasser löslich. Äußerlich wie Chromsäure als Ätzmittel; innerlich früher bei Syphilis.

C. Die Verbindungen der schweren Metalle und der Tonerde.

1. Abhängigkeit der Wirkungen von der Natur der Metallverbindungen.

Bei den schweren Metallen muß man zunächst die localen nutritiven Veränderungen der Gewebe und die nach der Resorption, d. h. nach der allgemeinen Verbreitung im Organismus, auftretenden Wirkungen scharf auseinander halten. Die ersteren werden bei den Salzen nicht ausschließlich von dem Metall, sondern mehr oder weniger auch von der frei werdenden Säure bedingt. Der Charakter der sogenannten allgemeinen oder resorptiven Wirkungen hängt von den in Lösungen sowie im Organismus durch Dissociation gebildeten Ionen ab. Die jedem Metall eigenartige oder „spezifische“ Wirkung wird nur von den freien oder an Sauerstoff gebundenen Metallionen hervorgebracht, während die Ionen oder Moleküle, in denen das Metall, wie in den metallorganischen Verbindungen, z. B. des Arsens und Bleis, an Kohlenstoff oder, wie in den Ammoniakderivaten des Platins und Kobalts, an Stickstoff gebunden ist, jene charakteristischen Metall-

ionenwirkungen nicht aufweisen, solange sie im Organismus unverändert bleiben.

2. Die locale Wirkungsweise der Metallsalze.

Die localen Wirkungen der schweren Metalle beruhen hauptsächlich auf den chemischen Beziehungen der letzteren zu den eiweißartigen Gewebsbestandteilen. Die Metalloxyde verbinden sich unter gewissen Bedingungen mit den Eiweißstoffen zu salzartigen Metallalbuminaten, die auch bei der Einwirkung von Metallsalzen auf lebende Gewebe entstehen können, und zwar an den Applicationsstellen, welche dadurch Veränderungen erleiden, die bei allen Metallen den gleichen Grundcharakter haben.

Die localen Wirkungen, die von solchen chemischen Vorgängen abhängen, können mehr oder weniger vollständig ausbleiben, wenn von vornherein solche Präparate appliciert werden, in denen das Metall mit Eiweiß oder anderen organischen Substanzen bereits derartig verbunden ist, daß die Gewebe nicht das Material zur Bildung solcher Verbindungen herzugeben brauchen und deshalb verschont bleiben.

Die Metallalbuminate sind salzartige, in Wasser unlösliche Verbindungen, welche aus neutralen Eiweißlösungen durch Zusatz einfacher Metallsalze niedergeschlagen werden. Dabei wird die Säure der letzteren zum Teil wenigstens in Freiheit gesetzt und kann daher in selbständiger Weise auf das Eiweiß einwirken.

Während es früher nicht gelungen war, Metallalbuminate von constanter Zusammensetzung zu erhalten, sind in neuerer Zeit säurefreie Verbindungen von Eiweiß mit Kupferoxyd dargestellt, welche von den beiden Componenten nach multiplen, aber festen Verhältnissen gebildet werden (Harnack¹⁾).

3. Die Ätzung und Adstringierung.

Der gleiche Vorgang wie bei der Einwirkung der einfachen Metallsalze auf Eiweißlösungen erfolgt bei ihrem Zusammentreffen mit den Geweben des lebenden Organismus. Das Metalloxyd und die Säure können jedes für sich auf die Eiweißstoffe des lebenden Protoplasmas einwirken, die Säure wie in den Fällen, in welchen sie von vornherein

1) Harnack, Ztschr. f. physiol. Chem. 5. 198. 1881.

getrennt zur Anwendung kommt. Infolge dieser Vorgänge entsteht eine **Ätzung**, die zum Teil von dem Metalloxyd, zum Teil von der Säure abhängig ist.

Die Intensität und der Charakter der Ätzung werden einerseits von der Beschaffenheit des entstandenen Metallalbuminats, andererseits von der Menge und den Eigenschaften der bei dem Vorgang beteiligten Säure bedingt. Ist die letztere an sich nur wenig ätzend und befindet sie sich in relativ geringer Menge in einem basischen Salze, dessen Metalloxyd mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen eine unlösliche, derbe, den darunterliegenden Körperteilen fest anhaftende Masse bildet, wie z. B. das Bleioxyd, so verhindert dieser Ätzschorf (vergl. oben S. 451) das tiefere Eindringen des Mittels, und die Ätzung bleibt auf die oberflächlichen Teile beschränkt. Die entzündliche Reizung geht in solchen Fällen bald vorüber, weil die Säure resorbiert oder einfach fortgespült wird, während der Ätzschorf längere Zeit an der Stelle haftet und Folgen veranlaßt, die man, wie es bei den Gerbsäuren (vergl. oben S. 397) bereits erwähnt ist, als adstringierende Wirkung bezeichnet, oder auch kurz Adstringierung nennt und in ausgedehnter Weise für therapeutische Zwecke verwendet.

Das Wesen der **Adstringierung** besteht in praktischer Beziehung darin, daß die Intensität der Vorgänge vermindert wird, welche bei der Entzündung Platz greifen. Sie mäßigt oder beseitigt die Schwellung und Wucherung der zelligen Gewebelemente, unterdrückt eine übermäßige Schleimsekretion und hemmt die Exsudat- und Eiterbildung.

Adstringierend können alle Substanzen wirken, welche mit den eiweißartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste, in Wasser und wäßrigen Organflüssigkeiten unlösliche Verbindungen bilden. Von dem Auftreten der letzteren an der Oberfläche der Gewebelemente, in der Zwischensubstanz und der Interzellularflüssigkeit hängt jedenfalls die adstringierende Wirkung ab. Doch lassen sich die Vorgänge, die sich dabei abspielen, nicht näher definieren. Wenn man bei der Entzündung die Vorstellung von einer Lockerung und größeren Durchlässigkeit der Gewebe hat, so darf die Adstringierung als das Gegenteil, als eine Verdichtung derselben, aufgefaßt werden.

Wahrscheinlich handelt es sich tatsächlich um eine solche. Ihre Entstehung hat man sich in der Weise zu denken, daß die zelligen Organ-

elemente sowie die Wandungen und Mündungen der verschiedenen Ernährungskanäle — Saftkanälchen, Stomata, Lymphräume, capillare Blut- und Lymphgefäße — von einer dünnen Schicht solcher Verbindungen bedeckt werden, aber nur in dem Maße, daß zwar die krankhaft verstärkte Fortbewegung und Anhäufung von Ernährungsmaterial vermindert, die normale Ernährung aber nicht gehemmt wird.

Diese Veränderung der Gewebe ist anfänglich stets von einer entzündlichen Reizung begleitet, auch dann, wenn das Freiwerden von Säure aus den Metallsalzen nicht mitwirkt: denn es handelt sich dabei ebenfalls um eine Ätzung, die nur in ihren Folgen von der gewöhnlichen verschieden ist. Daher bringen alle Adstringentien, auch die Gerbsäuren, die am wenigsten Reizwirkungen aufweisen, stärkere acute und chronische Entzündungen hervor, wenn sie in größeren Mengen oder längere Zeit hindurch angewendet werden. Obgleich die Reizung in der Regel gering ist und bald vorübergeht, so ist die Anwendung der Adstringentien bei sehr acut verlaufenden Entzündungen dennoch zu vermeiden.

Da ferner die Veränderung, welche der Adstringierung zugrunde liegt, das tiefere Eindringen der angewendeten Substanzen verhindert, so pflegt der heilsame Erfolg nur in solchen Fällen mit größerer Sicherheit einzutreten, in denen der Sitz der Erkrankung ein oberflächlicher ist; tiefer gelegene Teile werden höchstens indirekt beeinflusst. Daher bilden die chronischen Katarrhe der Schleimhäute das eigentliche Gebiet, auf welchem die Adstringentien den größten therapeutischen Wert haben.

4. Verhalten der einzelnen Metalle bei der Ätzung und Adstringierung.

Was die Abhängigkeit der Ätzung und Adstringierung von der Natur der einzelnen Metalle betrifft, so wirken die Quecksilberverbindungen rein ätzend, die Bleisalze dagegen, soweit die Säure bei ihnen nicht in Betracht kommt, fast nur adstringierend, falls sie nicht in übermäßigen Quantitäten zur Anwendung kommen. Zu diesen Bleisalzen gehört vor allem das basisch essigsäure Blei, in welchem die Essigsäure als ätzender Bestandteil keine große Bedeutung hat, während die festen, schwer löslichen Verbindungen des Bleioxyds mit den eiweißartigen Substanzen im hohen Grade jene Verdichtung der Gewebe herbeiführen.

Hat das Metalloxyd zwar eine große Neigung, sich mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen zu verbinden, sind aber die entstandenen Produkte, insbesondere die Albuminate, von lockerer Beschaffenheit, werden ferner die morphologischen Elemente dabei so weit zerstört, daß sie den Zusammenhang untereinander verlieren, gesellt sich endlich infolge einer stärkeren entzündlichen Reizung die Absonderung flüssiger Exsudate hinzu, so besteht der Ättschorf aus einer weichen, breiartigen Masse, die leicht abgestoßen wird und daher kein Hinderniß für das tiefere Eindringen des Metallsalzes bildet. Es kommt in diesem Falle zu keiner Adstringierung, und die Ätzung ist eine intensive, selbst wenn eine Säurewirkung dazu nicht beiträgt.

Diesen Anforderungen entspricht am vollkommensten das Quecksilberoxyd, das einen weichen, wenig fest haftenden Ättschorf bildet und nicht nur in Form seiner Salze, sondern auch unmittelbar als solches sich mit dem Eiweiß zu verbinden vermag. Außerdem vergiftet das Quecksilber die Gewebe auch direkt, so daß diese nekrotisiert werden. Seine Salze wirken daher nicht nennenswert adstringierend.

Alle übrigen wichtigen Metalloxyde nehmen in bezug auf die Ätzung und Adstringierung, abgesehen von der Säurewirkung ihrer Salze, eine Stellung zwischen dem Blei und dem Quecksilber ein. Doch läßt sich eine bestimmte Reihenfolge mit einiger Sicherheit kaum schätzungsweise angeben, zumal es in den meisten Fällen gar nicht möglich ist, die reine Metalloxydwirkung ohne gleichzeitige Säureätzung zu erzielen, weil die Oxyde sich mit dem Eiweiß nicht direkt verbinden und häufig auch keine Salze geben, in denen die Säure bei der Ätzung eine unwesentliche Rolle spielt. Im allgemeinen folgt auf das Blei zunächst das Eisen, dann ohne scharf bestimmbare Reihenfolge das Zink, Kupfer, Silber und Zinn. Sie stehen aber alle dem Blei näher als dem Quecksilber.

Meist ist die Säure bei der Ätzwirkung der löslichen Metallsalze die Hauptsache. Obenan stehen in dieser Beziehung die Metallchloride. Wenn ein solches in Wasser leicht löslich ist, so wirkt es unter allen normalen Salzen desselben Metalls am stärksten ätzend. Es braucht in dieser Beziehung nur auf das Quecksilber-, Zink- und Eisenchlorid hingewiesen

zu werden, im Vergleich zu den übrigen Salzen dieser Metalle. Bei den Chloriden kommt nicht nur die Salzsäurewirkung in Frage, sondern es scheint auch freies Chlor in Tätigkeit zu treten, denn Bryk (1860) fand nach der Anwendung von Zinkchlorid in den Schorfmassen gechlorte organische Verbindungen. Wir hätten es in diesem Falle im kleinen mit einem ähnlichen Vorgange zu tun, wie bei der Chlorierung organischer Substanzen unter der Einwirkung des Phosphorchlorids.

Die Metallchloride, welche in Wasser wenig oder gar nicht löslich sind, z. B. das Silber- und Bleichlorid und das Quecksilberchlorür, verhalten sich dagegen ziemlich indifferent. Aus dem gleichen Grunde sind die Bromide und Jodide wenig wirksam. Doch kann bei den letzteren, z. B. beim Eisenjodür, das Jod an den Applicationsstellen in Freiheit gesetzt werden und Ätzung verursachen.

Das Quecksilberjodid wirkt trotz seiner Unlöslichkeit in Wasser in bedeutendem Grade ätzend, weil es sich gegen das Eiweiß ähnlich wie das Oxyd verhält (vergl. S. 498.)

Auf die Chloride folgen hinsichtlich der Stärke der Ätzwirkung die Nitrate. Da das salpetersaure Silber in Wasser leicht löslich ist, das Chlorsilber dagegen nicht, so ist das erstere das wirksamste Salz dieses Metalls. Eine ähnliche Stellung nimmt das Bleinitrat unter den Bleisalzen ein. Bei den Nitraten des Quecksilbers kommt noch der Umstand in Betracht, daß sie mit großer Leichtigkeit unter Bildung basischer Salze Salpetersäure abgeben. Sie wirken deshalb nicht weniger ätzend als das Chlorid, nur bleibt die Veränderung mehr auf die Oberfläche beschränkt, weil die mitwirkende Salpetersäure das Eiweiß zum Gerinnen bringt und das tiefere Eindringen des Mittels erschwert.

Den Nitraten schließen sich in der Reihenfolge der ätzenden Metallsalze die Sulfate an. Das schwefelsaure Zink z. B. ist ein bedeutend schwächeres Ätzmittel als das Chlorid dieses Metalls.

Bei den Salzen mit organischen Säuren ist im wesentlichen das Metall für die Intensität und Beschaffenheit der Wirkung maßgebend. Am besten läßt sich, dem oben (S. 497) Gesagten entsprechend, das Verhalten der einzelnen Metalle in dieser Richtung an ihren essigsauren Salzen übersehen. Das Bleiacetat ist ein Adstringens, das Quecksilberacetat ein Ätzmittel.

5. Die therapeutische Verwertung der Ätzung und Adstringierung.

Die therapeutische Bedeutung der einfachen Metallsalze bei ihrer localen Anwendung ist nicht nur darin zu suchen, daß man durch die einen ausschließlich die verschiedenen Grade der Ätzung und durch die anderen bloß eine mehr oder weniger starke Adstringierung hervorbringen kann, sondern beruht besonders darauf, daß man diese Wirkungen auch bei Anwendung nur eines Präparates derartig zu combinieren vermag, daß auf eine anfängliche Ätzung, welche Entzündung oder Zerstörung der Gewebe bedingt, eine mehr oder weniger starke Adstringierung folgt. Unter allen Metallsalzen nimmt in letzterer Beziehung das salpetersaure Silber die erste Stelle ein. Es führt zunächst eine intensive Zerstörung herbei die aber aus den oben (S. 496) angegebenen Gründen auf die oberflächlichsten Gewebsschichten beschränkt bleibt. Dann macht sich nach kurzer Zeit die Adstringierung geltend, die zum Teil von dem fest anhaftenden Ätzschorf abhängig ist.

Ähnliche kombinierte Wirkungen wie durch das salpetersaure Silber lassen sich auch durch andere Metallsalze hervorbringen. Am häufigsten werden für praktische Zwecke die Sulfate des Kupfers und Zinks gebraucht. Bei ihnen tritt die Adstringierung gegenüber der Ätzung, welche hauptsächlich eine entzündliche Reizung setzt, etwas mehr in den Hintergrund, namentlich wohl deshalb, weil keine fest anhaftenden, trockenen Ätzschorfe entstehen.

Inbezug auf die therapeutische Bedeutung kann man die als locale Mittel gebräuchlichen Metallpräparate in drei Gruppen einteilen. Von diesen umfaßt die erste die reinen Ätzmittel, die zweite solche Präparate, die zugleich ätzend und adstringierend wirken können, und die dritte Gruppe die metallischen Adstringentien mit Einschluß der Tonerdosalze. Indessen hat diese Gruppierung nur ganz im allgemeinen Geltung, da die Natur der localen Wirkung nicht nur von dem angewendeten Präparat, sondern noch von mancherlei anderen Umständen abhängig ist. Zu diesen gehören die Menge des Mittels und die Concentration seiner Lösungen, die Beschaffenheit der Applicationsstelle, die Zeit der Einwirkung und die Art und Weise der Anwendung. Es läßt

sich z. B. ein Überschuß des Ätzmittels und ein Teil der Säure durch Abwaschen mit Wasser oder mit einer schwach alkalischen Flüssigkeit mittelst eines Pinsels leicht fortschaffen und die ätzende Wirkung gegenüber der adstringierenden in verschiedenen Graden abschwächen.

Die Doppelverbindungen der Metalle, z. B. der Brechweinstein, wirken nur an solchen Localitäten stärker ätzend, an denen sich, wie im Magen und in den Hautdrüsen, freie Säure findet, durch welche jene in die einfachen Salze umgewandelt werden.

Zu den **reinen Ätzmitteln** gehören die folgenden Metallverbindungen:

1. Quecksilberchlorid. 2. Salpetersaures Quecksilberoxydul, in der als Liquor Bellostii bekannten Lösung. 3. Rotes und gelbes Quecksilberoxyd. 4. Quecksilberjodid. 5. Zinkchlorid. 6. Zinnchlorid, SnCl_4 , früher als Spiritus fumans Libavii berühmt. 7. Antimonchlorür, SbCl_3 , Butyrum Antimonii. 8. Brechweinstein.

Ätzung und Adstringierung verursachen die nachstehenden Salze und Präparate:

1. Eisenchlorid und Eisenoxychlorid. 2. Schwefelsaures Eisen (Oxydul- und Oxydsalz). 3. Schwefelsaures Mangan. 4. Schwefelsaures Kupfer und Zink. 5. Essigsäures Zink. 6. Liquor corrosivus, Ätzflüssigkeit. 7. Cuprum aluminatum. 8. Normal und basisch essigsäures Kupfer. 9. Salpetersaures Silber. 10. Bleinitrat. 11. Jodblei. 12. Äthylschwefelsaures Blei.

Vorwiegend adstringierend wirken die folgenden Salze:

1. Kalialaun und andere Aluminiumsalze. 2. Neutrales und basisch essigsäures Blei. 3. Zinkoxyd, in Salben als fettsäures Zink. 4. Basisch salpetersaures Wismut. 5. Weißes Quecksilberpräcipitat.

6. Die Metallsalze als Desinfectionsmittel.

Die Anwendung der Metallsalze als Desinfectionsmittel im großen ist eine beschränkte. Ihre zerstörende Wirkung auf niedere Organismen kommt ebenfalls nur durch Ätzung zustande. Eine Ausnahme bilden die Quecksilberverbindungen, welche direkt vergiftend wirken. In faulenden tierischen Substanzen können die Metallsalze diese Wirkungen nur entfalten, wenn sie in ausreichenden Mengen zur Anwendung kommen, weil das Metall von dem als Fäulnißprodukt auftretenden Schwefelwasserstoff, die Säure von dem Ammoniak gebunden wird, so daß aus dem Metallsalz unwirksame Ver-

bindungen entstehen. Doch läßt sich in dieser Weise der üble Geruch der genannten Fäulnißprodukte beseitigen. Früher wurde dazu das rohe schwefelsaure Eisenoxydul gebraucht, aber zugleich in der Annahme, daß es Infektionsstoffe zu zerstören vermag.

7. Die Resorption der schweren Metalle.

In das Blut und die Gewebe gelangen die Metalle nur in Form ihrer in alkalisch reagierenden, eiweißhaltigen Flüssigkeiten löslichen Doppelverbindungen, weil diese an den Applicationsstellen nicht fixiert werden. Indessen vollzieht sich der Übergang von den letzteren in die Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Elementarorgane, z. B. die Nervenzellen, in der Regel sehr langsam. (Vergl. Zinn.) Nur die Säuren des Arsens werden im freien Zustande und in Form ihrer Alkalisalze sehr leicht resorbiert und verbreiten sich sehr rasch im Organismus.

Am schwierigsten erfolgt die Resorption der Metalle vom gesunden Magen und Darm aus. Einzelne werden bei der innerlichen Darreichung gar nicht oder nur in so geringen Mengen in das Blut aufgenommen, daß sie bei dieser Applicationsweise überhaupt keine sicher nachweisbaren allgemeinen Wirkungen hervorbringen, selbst wenn die Einverleibung längere Zeit hindurch fortgesetzt wird. Zu diesen Metallen gehören das Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Cer, das Kupfer, Zink, Silber und das Zinn.

Nur wenn die Metallverbindungen gleich das erstemal in größerer Gabe in den Magen gebracht werden und durch Ätzung einen acuten Katarrh des Verdauungskanales verursachen, erfolgt die Resorption des Metalls mit einiger Leichtigkeit, und es tritt in reichlicheren Mengen im Harn auf. Dagegen geschieht das nicht, wenn solche Gaben bei fortgesetzter Darreichung steigender Quantitäten nur allmählich erreicht werden. Auch die Katarrhe bleiben in diesen Fällen aus. Es handelt sich dabei offenbar um eine, durch Gewöhnung erworbene größere Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut gegen die Ätzung.

Diese Verhältnisse haben bisher keine genügende Berücksichtigung gefunden. Deshalb ist es nicht immer leicht zu entscheiden, wie weit in den Fällen, in denen die Metalle nach der innerlichen Darreichung nicht

bloß in Spuren im Harn auftraten, die Resorption von der intacten Schleimhaut stattgefunden hat.

Abgesehen vom Arsen sind das Quecksilber und das Blei die einzigen Metalle, welche auch bei ihrer innerlichen Darreichung in anscheinend nicht ätzenden Mengen allmählich allgemeine Wirkungen hervorbringen. Das Quecksilber wird selbst bei Anwendung vieler seiner unlöslichen Verbindungen in so erheblichen Mengen resorbiert, daß die Vergiftungserscheinungen zuweilen schon in wenigen Tagen auftreten, und das Metall sich sowohl in den Organen wie auch im Harn findet. Weniger leicht erzeugt das Blei die ihm eigentümliche Wirkung. Meist erst nach wochen- und monatelanger Zufuhr seiner Verbindungen stellen sich die Erscheinungen ein, die man als chronische Bleivergiftung bezeichnet. Rasch eintretende, nicht auf bloßer Ätzung beruhende Wirkungen dieses Metalls lassen sich durch seine Salze bei keiner Art der localen Application hervorrufen.

8. Ausscheidung der Metalle durch den Darm und durch die Nieren.

Die Ausscheidung der Metalle aus dem Organismus erfolgt in Form ihrer Doppelverbindungen mit eiweißartigen und anderen organischen Stoffen der Hauptmasse nach in den Darm. Sie gelangen in den letzteren direkt aus der Darmschleimhaut und werden mit den Fäces entleert. Nach der Einspritzung von Eisen in das Blut wurde es indeß auf der Schleimhaut einer Thiryschen Darmfistel nicht ausgeschieden (Quincke, 1868). Die Galle enthält nur wenig von dem Metall. Es kann hier ganz fehlen, selbst wenn es gleichzeitig in der Leber gefunden wird. In den Harn geht nur ein kleiner Teil über. Man darf wohl annehmen, daß diese Ausscheidungswege für alle Metalle die gleiche Geltung haben, doch ist das noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

Bei ihrem Übergang in den Harn verursachen alle Metalle ohne Ausnahme eine Nierenerkrankung, welche darin besteht, daß die Epithelien der gewundenen und auch der geraden Harnkanälchen das Metall aufnehmen, dann allmählich zerfallen und zum Teil als Epithelialschläuche ausgestoßen werden, worauf die Kanälchen veröden. Die Glomeruli bleiben anfangs intact; später unterliegen sie analogen Veränderungen.

In den schwächsten Graden dieser Wirkung, besonders der des Quecksilbers, aber auch des Platins und Silbers und wahrscheinlich auch anderer Metalle auf die Nieren tritt eine Vermehrung der Harnsekretion ein, wahrscheinlich infolge einer Wirkung auf die Epithelien der Harnkanälchen, während das Coffein auch die Glomeruli beeinflusst.

Ähnliche Nierenentzündungen werden durch zahlreiche ätzend und reizend wirkende Substanzen bei der Ausscheidung mit dem Harn hervorgebracht.

8. Gruppe des Arsens.

Die Wirkungen des Arsens hängen von der arsenigen Säure, H_3AsO_3 , und der Arsensäure, H_3AsO_4 , ab. Ob das Dissociationsprodukt, von welchem die specifischen Wirkungen bedingt werden, die elementaren Kationen, As und As , oder die sauerstoffhaltigen Anionen, $(\text{AsO}_3)'''$ und $(\text{AsO}_4)'''$, sind, läßt sich mit Sicherheit nicht übersehen. Da die letzteren sich bei der Dissociation der Salze der beiden Säuren des Arsens bilden, so erscheint es wahrscheinlich, daß von ihnen die Wirkung abhängt, die man in diesem Falle statt als Arsenwirkung zutreffender als Arsenikwirkung bezeichnen kann.

Die wichtigsten Arsenverbindungen in toxikologischer Hinsicht sind die Salze der arsenigen Säure und das Anhydrid der letzteren, das unter dem Namen weißer Arsenik bekannt ist und aus einem in Wasser ziemlich schwer zu arseniger Säure löslichen Hexoxyd, As_4O_6 , besteht, von dem es zwei Modificationen gibt.

Das sog. Giftmehl, wie es namentlich in den Hüttenwerken gewonnen wird, bildet ein fein kristallinisches, weißes Pulver. Beim Erhitzen schmilzt es vor der Sublimation zu einer durchsichtigen glasigen Masse, der amorphen Modification des Arseniks oder Arsenhexoxyds. Diese nimmt allmählich eine kristallinische Beschaffenheit an, wird infolgedessen undurchsichtig und erhält ein porzellan- oder milchglasartiges Aussehen. Dieser milchglasartige Arsenik bildet auf dem Bruch wachsglänzende, sehr harte und schwer zu pulverisierende Stücke. Das grüblische Pulver löst sich äußerst langsam in Wasser und findet sich daher öfters bei Vergiftungen zum Teil unverändert im Mageninhalt.

Ungiftige Arsenverbindungen gibt es nicht, da das Metall und der Arsenwasserstoff leicht oxydiert und die Schwefelverbindungen, von denen das Realgar, AsS , und das Auripigment, As_2S_3 , als Mineralien vorkommen, im Darm in lösliche Sulfarseniate umgewandelt werden können, wodurch die Bedingungen für ihre Wirksamkeit gegeben sind. Der Arsenwasserstoff wirkt vor seiner Zersetzung im Organismus auch als solcher. Es stellen sich Gehirnerscheinungen, namentlich hef-

tiger Kopfschmerz ein, gleichzeitig findet eine tiefgehende Veränderung und Auflösung der roten Blutkörperchen statt und es kommt zu Icterus und Entleerung blutigen Harns.¹⁾

Das Kakodyloxid, $[(\text{CH}_3)_2\text{As}]_2\text{O}$, und die Kakodylsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}\cdot\text{OH}$, in denen das Arsen an Kohlenstoff gebunden ist, wirken in unverändertem Zustande nicht wie der Arsenik (Bunsen), sondern in eigenartiger Weise (C. Schmidt und Chomse, 1859). Doch erfahren sie im Organismus wie andere metallorganische Verbindungen vermutlich unter Auftreten der arsenigen Säure allmählich eine Zersetzung. Daher fanden Lebahn (1868) und H. Schulz²⁾, daß die Kakodylsäure die gleichen Symptome und pathologischen Veränderungen hervorruft, wie die arsenige Säure, nur ist sie weniger giftig als diese, offenbar weil sie zum größeren Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird (Heffter³⁾).

Das Tetramethylarsoniumjodid, $(\text{CH}_3)_4\text{AsJ}$, welches farblose, in Wasser leicht lösliche Kristalle bildet und am Frosch Curarinwirkung hervorbringt, wird im Organismus nur zu einem geringen Teil zersetzt, der größere Teil geht unverändert in den Harn über. Der zersetzte Teil genügt nicht, um eine Arsenikvergiftung zu erzeugen.⁴⁾

Auch das Atoxyl, welches das Mononatriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{AsO} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{ONa} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$, ist und von dessen therapeutischer Anwendung weiter unten die Rede sein wird, gehört zu den im Organismus schwer zersetzlichen metallorganischen Arsenverbindungen.

Die beiden Säuren des Arsens verursachen bei Menschen und Säugetieren heftige Magen- und Darmerscheinungen, die denen einer acuten Gastroenteritis vollkommen gleichen und die man deshalb früher von einer direkten Ätzung der Intestinalschleimhaut abgeleitet hat.

Die arsenige Säure, um welche es sich bei solchen Vergiftungen meist handelt, ist in der Tat ein Ätzmittel und wird als solches noch gegenwärtig in der Chirurgie und speciell in der Zahnheilkunde gebraucht. Aber die Ätzung kommt an allen Applicationsstellen nur sehr langsam zustande. Damit steht das rapide Auftreten der Magen- und Darmerscheinungen nicht in Einklang. Diese sind vielmehr auf die durch das Arsen verursachten intensiven Kreislaufstörungen zu beziehen.

1) Stadelmann, Die Arsenwasserstoffvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **16**. 221. 1882.

2) Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **11**. 131. 1879. Literatur.

3) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **46**. 230. 1901.

4) Vergl. Bürgi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **56**. 101. 1906.

Bei der acuten Arsenikvergiftung treten die Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut völlig in den Vordergrund und beginnen mit einer hochgradigen Erweiterung und Hyperämie der Gefäße, in denen sich dabei große Mengen von Blut ansammeln. Infolgedessen erfährt der Blutdruck in Versuchen an Tieren eine sehr starke Herabsetzung und gelangt schließlich auf eine so geringe Höhe, daß von einer ausreichenden Circulation nicht mehr die Rede sein kann (Boehm und Unterberger¹⁾).

Neben der Gefäßerweiterung bewirkt der Arsenik auch Herzlähmung (Brodie, 1811; Blake, 1839; Sklarek²⁾; Cunze³⁾), besonders leicht an Fröschen, und zwar in derselben Weise wie die Blausäure und das Emetin.

An Säugetieren tritt die Herzlähmung nur bei plötzlicher Aufnahme größerer Arsenikmengen in das Blut etwas mehr in den Vordergrund. Aber selbst bei weit vorgeschrittener Vergiftung und sehr niederem Blutdruck arbeitet das Herz noch so weit kräftig, daß es bei Aortencompression eine ganz ansehnliche Druckhöhe zu unterhalten vermag (Boehm und Unterberger).

Den Magen- und Darmerscheinungen, welche die wesentlichen direkten Symptome der acuten Arsenikvergiftung bilden und in Brechdurchfall mit Leibschmerzen und einfachen und blutigen Darmentleerungen bestehen, liegen tiefgreifende Veränderungen der Schleimhaut des Verdauungskanals zugrunde. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Hyperämien und Blutungen in der Schleimhaut und um eine Degeneration und Abstoßung der Darmepithelien (Boehm und Pistorius⁴⁾).

Beim Menschen sind Hyperämien, Blutungen und Eekymosen, Schwellung der Peyerschen und der solitären Drüsen, seröse und croupöse Exsudation und als weitere Folgen Geschwürsbildungen die gewöhnlichen Befunde an der Darmschleimhaut. Ähnliche Veränderungen zeigt die Magenschleimhaut. Grohe und Mosler⁵⁾ haben bei einem Kinde auch Adenitis der Magendrüsen wie bei Phosphorvergiftung beobachtet.

An Hunden und Katzen ist die Darmschleimhaut mit Pseudomembranen bedeckt, welche aus verfetteten, in hyaline Kugeln umge-

1) Boehm u. Unterberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 89. 1874.

2) Sklarek, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. 481.

3) Cunze, Ztschr. f. rat. Med. 3. Reihe 28. 33. 1866.

4) Pistorius, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 16. 188. 1882.

5) Grohe u. Mosler, Virchows Arch. 34. 208. 1865.

wandelten oder zu Schläuchen ausgezogenen Darmepithelien, aus Rundzellen und Detritusmassen zusammengesetzt sind. Nach Entfernung dieser Belagmassen erscheint die Schleimhautoberfläche infolge einer hochgradigen Capillarhyperämie der Zotten tief purpurrot gefärbt.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, daß diese Veränderungen der Darmschleimhaut von der Gefäßerweiterung abhängig sind. Wenn die Hyperämie der Zotten-capillaren die Transsudation einer gerinnbaren statt einer serösen Flüssigkeit herbeiführt, welche bei der Gerinnung die abgelösten Epithelien der Zotten einschließt, so entstehen Pseudomembranen (Boehm und Pistorius).

Die kleineren arteriellen Gefäße, die den Übergang zu den Capillaren bilden, scheinen zwar ebenfalls ihren Tonus zu verlieren, jedoch ohne daß die motorischen Nerven der Gefäßmuskeln ihren Einfluß einbüßen, denn reflectorische Erregung und direkte Halsmarkreizung bringen den Blutdruck wieder in die Höhe, selbst dann noch, wenn die Erstickung ihren drucksteigernden Einfluß bereits verloren hat (Boehm und Pistorius). Auch die Reizung des Halssympathicus behält ihre Wirkung auf die Ohrgefäße des Kaninchens in allen Stadien der Arsenikvergiftung. Nur bei der direkten Splanchnicusreizung gelingt es schließlich nicht, eine Steigerung des arteriellen Druckes zu erzielen (Boehm und Unterberger).

Die durch Lähmung der centralen Gefäßnervenursprünge, z. B. in der tiefsten Chloralhydratnarkose, herbeigeführte Erweiterung der Darmgefäße hat niemals ähnliche Veränderungen der Schleimhaut zur Folge, wie die Hyperämie bei der Arsenikvergiftung. Dieser Umstand, sowie die Beschaffenheit der Hyperämie, welche im wesentlichen die Capillaren betrifft, und das Verhalten der arteriellen Gefäße sprechen für die Annahme, daß der Arsenik in eigenartiger Weise in den Endungen der Capillaren vergiftet und daß von dieser Wirkung, die zunächst in einer Erweiterung der arteriellen Capillaren und einer tiefgreifenden Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, alle weiteren Folgen der acuten und chronischen Arsenikvergiftung abhängig sind. Die Vergiftung betrifft alle Capillargebiete des Organismus, tritt aber zunächst nur an den empfindlichen Capillaren der Darmschleimhaut scharf in den Vordergrund.

Die gewöhnliche acute Arsenikvergiftung verläuft unter den heftigsten Magen- und Darmerscheinungen. In sehr acuten Fällen tritt der Tod bei Menschen zuweilen unter Koma, Delirien und eklampthischen Anfällen ein, ohne daß pathologische Befunde und entsprechende Symptome auf eine

Affection des Verdauungskanals hinweisen. In solchen Fällen ist die von der hochgradigen Blutdruckerniedrigung abhängige Circulationsstörung als unmittelbare Todesursache anzusehen. Die Insufficienz der Circulation unterdrückt die Funktionen des Gehirns und des verlängerten Marks so rasch, daß die Darmerscheinungen nicht Zeit haben, sich zu entwickeln, obgleich an Tieren nach der Injection des Giftes in das Blut zuweilen schon 40 Minuten genügen, sie auf ihre volle Höhe zu bringen. Den Tod ohne Darmerscheinungen hat an Tieren schon W. Heberden (1749) beobachtet und er wirft die Frage auf, ob der Arsenik bloß als Ätzigift und auf keine andere Weise Schaden anrichte.

Eine direkte Wirkung des Arsens auf das Centralnervensystem kommt an Menschen und Säugetieren anscheinend nicht in Frage, da die Lähmungserscheinungen in den sehr acuten Fällen indirekt durch die veränderte Blutverteilung, in den mehr protrahierten und chronischen durch die multiple Neuritis bedingt werden.

Über die kleinste tödliche Gabe der arsenigen Säure für Menschen läßt sich keine bestimmte Angabe machen. Schon die Verschiedenheit der Präparate bedingt eine Ungleichheit der Resorptionsgeschwindigkeit und damit der tödlichen Gaben. Im Vergleich z. B. zu den Salzen der arsenigen Säure wird das porzellanartige, sich äußerst träge lösende, meist als grobes Pulver in den Magen gelangende Arsenigsäureanhydrid nur langsam resorbiert. Dazu kommt, daß der Tod nicht unmittelbar von der Giftwirkung abhängt, sondern eine Folge der Schädigung oder Verletzung des Darmkanals ist. Diese Verletzungen aber können, selbst wenn sie gleicher Art sind, einen verschiedenen Ausgang haben, das eine Mal mit Genesung enden, ein anderes Mal zum Tode führen. Deshalb läßt sich der Ausgang nicht direkt von der Größe der Gabe abhängig machen. Man kann aber im allgemeinen annehmen, daß die tödliche Gabe in der Regel nicht unter 0,10—0,12 g beträgt.

Das gleiche gilt im wesentlichen auch hinsichtlich der tödlichen Gaben für Tiere. Von 5 Kaninchen, denen Morishima¹⁾ je 8 mg As_2O_3

1) Morishima, Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit, Immunisierungsvermögen des Arsens. Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. VII. p. 65. 1900.

pro kg Körpergewicht subcutan beigebracht hatte, blieben 2 am Leben, während von den 3 übrigen eines nach 6 Stunden, ein anderes frühestens nach 10 Stunden und das dritte erst nach 4 Tagen zugrunde ging. Bei der Einspritzung von je 7 mg As_2O_3 pro kg Körpergewicht bei 4 Kaninchen trat der Tod nach $\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ Tagen ein. Dabei handelt es sich nicht um individuelle Verschiedenheiten von Menschen oder Tieren, sondern sehr wahrscheinlich um die gleichen Umstände, welche in den unten (S. 511) erwähnten Versuchen über die Gewöhnung an Arsenik schließlich die Resorption und auch die direkte locale Wirkung beeinträchtigen und der Hauptsache nach verhindern.

Die **chronische Form der Arsenikvergiftung**, die sich nach längere Zeit fortgesetzter Einwirkung kleiner Mengen des Giftes allmählich entwickelt, kennzeichnet sich durch das Auftreten mannigfacher allgemeiner und localisierter Ernährungsstörungen. An Stelle der tiefgreifenden Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut in den acuten Fällen treten hier mehr oder weniger schwere Katarrhe der Schleimhäute auf, nicht nur des Verdauungskanals mit Einschluß des Rachens, sondern auch des Kehlkopfs, der Bronchien und insbesondere auch der Conjunctiva. Stark beteiligt ist die Haut mit ihren Anhängen. Verfettungen der parenchymatösen Organe, chronische Nierenentzündung, motorische Lähmungen und mancherlei Gehirnsymptome sind die weiteren Folgen der chronischen Arsenikvergiftung. Anämie und Abmagerung begleiten diese Localerkrankungen.

Die Magen- und Darmerkrankungen, die die gleiche Genese wie die acuten Veränderungen haben, bieten die Symptome gewöhnlicher Katarrhe.

Die Haut nimmt eine „kachektische“ Färbung an und erscheint trocken. Es entwickeln sich an ihr Eruptionen und Geschwürsbildungen, die man der localen Ätzung durch den verstäubten Arsenik zuschreibt, weil sie bei Hüttenarbeitern vorkommen. Viel wahrscheinlicher ist es, daß auch diese sowie alle übrigen Veränderungen der Haut, die Keratosen, die als Melanose bezeichneten Pigmentierungen, das Ausfallen der Haare und die zuweilen vorkommende Abstoßung der Nägel, analog den Darmerscheinungen durch Störungen der Capillartätigkeit bedingt werden.

Daß diese Hauterkrankungen nicht die Folgen der allgemeinen Ernährungsstörung, sondern von einer localen Arsenwirkung abhängig sind, dafür spricht auch die Tatsache, daß bei chronischen Vergiftungen an Menschen und Tieren sowie nach arzneilichem Gebrauch von Arsen dieses in Hautschuppen, Haaren, Nägeln und in der Hornsubstanz der Keratosen enthalten ist.¹⁾

1) Vergl. Heffter, Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus. Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. XV. 404. 1905. Literatur.

Unter den Ernährungsstörungen der parenchymatösen Organe spielen die Verfettungen der Leber, Milz, des Herzmuskels und der Nieren eine hervorragende Rolle. An Tieren läßt sich auch die oben (S. 503) beschriebene Form der Nephritis hervorrufen, die in ihren Anfängen mit Vermehrung, im späteren Verlauf mit Verminderung der Harnsekretion verbunden sein kann. Aus der Leber schwindet bei Tieren das Glykogen (Saikowsky, 1865).

Die Gehirnsymptome bei der chronischen Arsenikvergiftung bestehen in psychischer Depression, Kopfschmerz, Neuralgien, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen verschiedener Art. Über ihre Genese läßt sich nichts Sicheres angeben. Vielleicht sind sie nicht bloß Folgen des allgemeinen Ernährungszustandes, der Anämie und Abmagerung, sondern hängen ebenfalls von nutritiven, durch die Capillaren vermittelten Vorgängen in den betroffenen Organgebieten ab. Aus den Erscheinungen, welche die bei chronischen sowie nach acuten Arsenikvergiftungen vorkommenden motorischen Lähmungen begleiten, hat man den Schluß gezogen, daß den letzteren eine multiple Neuritis der peripheren Nerven zugrunde liegt, die sich schon nach einer einmaligen Vergiftung entwickeln kann.¹⁾

Den deletären Folgen der chronischen Arsenikvergiftung für den Ernährungszustand des Organismus stehen solche Wirkungen dieses Metalls gegenüber, die unter besonderen Bedingungen die **Ernährungsverhältnisse** in einer gewissen Richtung **günstig beeinflussen**. In dieser Beziehung sind zunächst die Angaben von großem Interesse, die über die Arsenikesser in Steiermark vorliegen. Infolge einer Aufforderung liefen im Jahre 1861 bei dem Landesmedicinalrat 17 ärztliche Berichte aus allen Teilen Steiermarks ein, die Schäfer²⁾ zusammengestellt hat. In diesem Lande nehmen Männer, selten auch Frauen, vom früheren Lebensalter an in allmählich steigenden Dosen Arsenik in der Absicht, sich „gesund und stark“ zu erhalten und für die Anstrengungen beim Bergsteigen zu kräftigen. Sie beginnen mit Gaben von der Größe eines Hirsekorns und steigern diese dann allmählich. Die gewöhnlichen Mengen, die von den Ärzten gewogen waren und vor ihren Augen verzehrt wurden, betrugen 0,1—0,3 g. Ein Holzknecht aber nahm in Gegenwart von

1) Vergl. Conrad Alexander, Klin. u. experim. Beiträge zur Kenntn. d. Lähmungen nach Arsenikvergiftung. Habilit.-Schrift. Breslau 1889; Falkenheim, Mitteil. a. d. med. Klin. zu Königsberg, herausg. v. Naunyn. S. 114. Leipzig 1888; Jolly, Deutsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 5.

2) Schäfer, Sitzungsber. d. Wien. Acad. math.-nat. Kl. **41**. 573. 1861.

Dr. Knappe ein Stück Arsenik von 0,28 g, zerknirschte es mit den Zähnen und verzehrte es, ebenso am folgenden Tage ein Stück von 0,34 g, er hatte also an beiden Tagen ohne Schaden 0,62 g (10 Gran) zu sich genommen. Ein ähnlicher Versuch, bei welchem ein Mann 0,4 g Arsenik verzehrte, wurde auf der Naturforscherversammlung in Graz von Knappe¹⁾ vorgeführt. Sicher wären in diesen Fällen ohne die Gewöhnung schwere Vergiftungen eingetreten, deren Ausgang allerdings nicht notwendig ein tödlicher zu sein brauchte, wie sich aus dem ergibt, was oben (S. 508) über die Unsicherheit der Beurteilung der tödlichen Gaben gesagt ist.

Auch den Haustieren wird der Arsenik in jenen Gegenden in der gleichen Absicht mit dem Futter gereicht. Pferde sollen davon ein glänzenderes Aussehen und eine größere Rundung erlangen.

Die Versuche von Cloetta²⁾ über die Angewöhnung von Tieren an Arsenik haben zu dem Resultat geführt, daß bei der Aufnahme von ungelöstem Arsenik (As_2O_3) in den Magen schließlich ungewöhnlich große Mengen ohne Schaden ertragen werden, während dabei eine Angewöhnung gegen subcutan applicierte arsenige Säure nicht zustande kommt. Cloetta verabreichte einem Hunde von 7 kg Körpergewicht täglich Arsenik in Form des „reinen kristallinischen Pulvers“ in Fleisch eingerollt und stieg allmählich mit den Gaben, bis er nach einunddreiviertel Jahren dem Hunde, dessen Körpergewicht um 1 kg zugenommen hatte, 10 Tage lang täglich 2,5 g auf einmal verabreichen konnte, ohne jede Störung im Befinden des Tieres. Von den 2,5 g wurden täglich nur 0,0062 g im Harn ausgeschieden. Nachdem der Hund den Tag vorher noch die Gabe von 2,5 g Arsenik erhalten hatte, wurden ihm 0,040 g arsenige Säure subcutan beigebracht, worauf er nach 5 Stunden zugrunde ging. Im Dickdarm fanden sich die entsprechenden Veränderungen. Die Ungiftigkeit der so überaus großen täglichen Arsenikgaben beruht also in diesem Versuche darauf, daß sie vom Magen und Darmkanal nicht resorbiert

1) Knappe, Allgem. Wien. med. Zeitg. **20**. 355. 1875. Weitere Literatur bei S. Alexander, Über d. Wirkung kleiner Gaben Arsenik. Diss. Berlin 1873. S. 11; Hausmann, Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. **XI**. 433. 1903.

2) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **54**. 196. 1906.

wurden. Ob dabei in diesen Organen eine Umwandlung in eine unresorbierbare Verbindung stattfand oder ob die resorbierenden Schleimhäute eine Veränderung erfahren hatten, bleibt zunächst unentschieden. Zu berücksichtigen ist auch, daß die Lösung des Arsens nur verhältnißmäßig langsam erfolgt. Hausmann¹⁾ giebt an, daß Arsenmengen, die am „ungewöhnlichen“ Tier an Schleimhäuten locale Ätzungen „auslösen würden“, am „gewöhnlichen“ Tier solche nicht erzeugen.

Seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts liegen auch zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß kleiner Arsenmengen auf Menschen und Tiere vor. Doch beziehen sich die Angaben im wesentlichen auf das Verhalten der Respirations- und Pulsfrequenz, auf die Beschaffenheit der Herztätigkeit, der Muskelenergie, des Appetits u. dgl. Im allgemeinen sollen alle Tätigkeiten, auch die der Drüsen, eine Steigerung erfahren.

Exactere experimentelle Untersuchungen haben bei Arsenikzufuhr eine vermehrte Fettablagerung (Roussin 1864; Gies²⁾) und an jungen Kaninchen und Schweinen eine bedeutende Steigerung des Längen- und Dickenwachstums der Knochen mit Verringerung der Knochenkörperchen, Verkleinerung der Haversschen Kanäle und Zunahme der compacten Knochenmasse ergeben (Gies).

Die schädlichen sowohl als die günstigen Folgen des Arsenikgebrauchs deuten auf **Veränderungen der Stoffwechselvorgänge** hin. Worin diese ihrem Wesen nach bestehen, läßt sich nach den bisherigen Untersuchungen nicht mit voller Sicherheit beurteilen.

An Hühnern und Tauben erhielten C. Schmidt und Stuerzwage³⁾ eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung und an Katzen zugleich eine Abnahme der Harnstoffmenge. Lolliot⁴⁾ fand die Harnstoffmenge in 1 Liter Harn um 5—12 g vermindert. Versuche an Hammeln ergaben das gleiche Resultat (Weiske⁵⁾).

Vaudrey⁶⁾ nahm 6 Wochen lang Arsenik, mit täglich 10 mg beginnend und allmählich die Gabe steigend, bis er in der letzten Woche

1) W. Hausmann, Zur Kenntniß der Arsengewöhnung. Pflügers Arch. **113**. 327. 1906.

2) Gies, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **8**. 175. 1877.

3) Stuerzwage, Quaedam de acidi arsenicosi ad corpus vivum effectu experimenta. Diss. Dorpat 1859.

4) Lolliot, Bull. génér. de thérapeutique. t. **75**. 489. 1868.

5) Weiske, Chem. Centralbl. 1875. S. 777.

6) Vaudrey, Rech. expér. sur la physiol. de l'acide arsénieux. Thèse. Straßburg 1870.

auf täglich 24 mg kam. Er erzeugte dadurch an sich eine chronische Vergiftung, deren wesentliche Symptome in Mundkatarrh, Verdauungsstörungen, entzündlichen Zuständen an den Augen, Eiweißharn und allgemeiner Hinfälligkeit bestanden. Dabei war, nach den Bestimmungen von Ritter, der Harnstoff vermindert, die Harnsäure vermehrt.

Kleine, nicht giftige Gaben arseniger Säure hatten am Hunde keinen merklichen Einfluß auf den Eiweißumsatz (v. Boeck¹⁾). Das gleiche Resultat gaben Versuche von Fokker (1872) an einem im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Hunde.

Etwas größere Mengen arsensauren Natriums, und zwar bis zu 10 mg auf 1 kg Körpergewicht, verursachten dagegen an hungernden Hunden eine vermehrte Stickstoffausscheidung (Gaehdgens und Kossel²⁾). Dabei geht die letztere noch während der fortdauernden Nahrungsentziehung wieder herab, d. h. der verstärkte Eiweißzerfall wird wieder vermindert, wenn die Arsenzufuhr aufhört, zum Beweis dafür, daß diese Stoffwechselveränderung tatsächlich eine Arsenwirkung ist (Gaehdgens³⁾).

H. Meyer⁴⁾ fand im Blute mit Arsen vergifteter Hunde die inaktive Gärungsmilchsäure, Morishima⁵⁾ bei vergifteten Katzen im Blute, in der Leber und in anderen Organen Fleischmilchsäure. Es scheint, daß die Katzen weit schwerer vergiftet waren als die Hunde in den Versuchen von H. Meyer und daß die Milchsäure bei jenen vielleicht aus Gewebsbestandteilen, bei diesen aus dem Glykogen stammte.

Die Körpertemperatur wurde bei Menschen und Tieren unter der Norm gefunden (Vaudrey; Cunze; Lolliot).

Als Grundwirkung des Arsens ist die Capillargefäßerweiterung anzusehen, die nicht bloß auf den Darm beschränkt bleibt. Wenn eine solche in den Geweben Platz greift, so könnte der vermehrte Blutreichtum der letzteren, der wahrscheinlich mit Verlangsamung der Circulation verbunden ist, die Ursache des verstärkten Eiweißzerfalls sein. Dagegen darf man annehmen, daß die Congestion des Verdauungskanal, auch wenn sie nicht zu schwereren Erkrankungen der Schleimhäute führt, Funktionsstörungen verursacht und an nicht hungernden Versuchstieren zur Beeinträchtigung der normalen Verdauung der Nahrungsstoffe Veranlassung gibt.

Wenn die Resorption im Darmkanal infolge einer veränderten Beschaffenheit der Schleimhaut verzögert ist, so kann die Verdauung der Eiweißstoffe durch das Pankreassekret weiter gehen, als

1) v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. **7**, 418. 1871.

2) Kossel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **5**, 128. 1875.

3) Gaehdgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. 833.

4) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **17**, 312. 1883.

5) Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **43**, 233. 1899.

gewöhnlich, und dabei Produkte erzeugen, die zwar schließlich resorbiert werden und deren Stickstoff im Harn zur Ausscheidung gelangt, die aber die Beurteilung des Eiweißstoffwechsels unsicher machen.

Außer von einer Gefäßerweiterung könnte der vermehrte Eiweißzerfall in den Geweben auch von einer direkten Erregung der Stätten des Stoffwechsels durch den Arsenik abhängig sein. Ein vermehrter Eiweißzerfall in dem einen Organ kann mit einem verstärkten Aufbau und einer vermehrten Ablagerung von Gewebsmaterial in einem andern ursächlich verbunden sein (Miescher-Ruesch, 1880). Vielleicht sind daher die Fettablagerungen bloß Folgen des verstärkten Umsatzes der stickstoffhaltigen Körperbestandteile.

Bei der Beurteilung derartiger Stoffwechseluntersuchungen ist ein Umstand noch besonders zu beachten, auf den Voit¹⁾ zuerst hingewiesen hat. Bei hungernden Tieren geht die Stickstoffausscheidung gleichmäßig herunter, solange im Organismus noch ein Fettvorrat vorhanden ist. Sie wird aber stark gesteigert, sobald dieser Vorrat verbraucht ist. In einem Versuche von F. A. Falck²⁾ war die Harnstoffausscheidung bei einem hungernden Hunde in 7 Tagen auf 82% des anfänglichen Betrages heruntergegangen, stieg dann aber in 6 weiteren Tagen auf 138% des letzteren.

Bei der Anwendung des Arsens, der Arsenite und Arseniate für therapeutische Zwecke kommt sicherlich die oben beschriebene Wirkung auf die Capillarwandungen wesentlich oder ausschließlich in Betracht. Es wird dadurch wahrscheinlich ein gesteigerter Übergang von Ernährungsmaterial aus dem Blute in die Gewebe herbeigeführt. Doch darf diese Wirkung niemals einen bestimmten Grad überschreiten, weil sich andernfalls, namentlich bei längerem Gebrauche, regelmäßig die schlimmen Folgen einer acuten oder chronischen Vergiftung einstellen, wobei vor allem der Magen und Darmkanal geschädigt werden. Aber gerade die Vorgänge bei diesen allein zulässigen Graden der Arsenikwirkung, sowie ihre therapeutische Bedeutung sind noch mehrfach in Dunkel gehüllt.

Der Arsenik scheint zuerst als Volksmittel gegen Wechselfieber innerliche Anwendung gefunden zu haben. Seit dem 17. Jahrhundert gewann sein Gebrauch in verschiedenen Krankheiten gegen den lebhaftesten Widerspruch der angesehensten Ärzte, z. B. Stahls (1715), immer größere Verbreitung, und gegenwärtig spielt er eine bedeutende Rolle bei der Behandlung zahlreicher chronischer Krankheiten und kann inbezug auf die letzteren beinahe als modernes Universalmittel betrachtet werden.

1) Voit, Ztschr. f. Biolog. 2. 326. 1866.

2) Falck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 369. 1877.

Gegen „dyskrasische“ Zustände wird der Arsenik in demselben Sinne wie das Jodkalium gebraucht. Unter den bösartigen Neubildungen sollen besonders die Lymphosarkome gebessert oder sogar geheilt werden. Sehr ausgedehnt ist seine Anwendung gegen Kachexien, z. B. infolge von Wechselfieber, Lungenschwindsucht und Diabetes, und gegen verschiedene Formen von Anämie, mit Einschluß der Chlorose. Auch Dyspepsien sucht man durch das Mittel zu beseitigen. Sicher ist, daß durch dasselbe bei vorsichtiger Handhabung nicht selten in entsprechender Weise wie bei Pferden (vergl. oben S. 511) ein vielleicht auf vermehrter Fettablagerung im Unterhautzellgewebe beruhendes, besseres Aussehen der Kranken erzielt wird. Andauernd scheint dieser Erfolg nicht zu sein.

Abgesehen von diesen Fällen, in denen der allgemeine Ernährungszustand gebessert werden soll, sind es hauptsächlich einzelne Hautkrankheiten, namentlich Psoriasis, sowie Neuralgien und Neurosen allerart, die man wenigstens gelegentlich mit dem Arsenik zu bekämpfen sucht. Selbst bei einer sorgfältigen Sichtung der Angaben bleiben Fälle solcher Krankheiten übrig, in denen eine heilsame Wirkung dieses Mittels nicht in Abrede gestellt werden darf.

Inbetreff der Erklärung der heilsamen Folgen bei der Anwendung des Arseniks in allen solchen Krankheiten kann nur im allgemeinen darauf hingewiesen werden, daß auch in diesen Fällen ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Capillargefäße und der heilsamen Beeinflussung des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge zu suchen ist, wobei in manchen Fällen vielleicht nur einzelne Organgebiete betroffen werden.

In letzterer Hinsicht weist das bei Arsenikgebrauch zuweilen beobachtete Auftreten eines scharlachartigen Exanthems direkt darauf hin, daß die Gefäße der Haut in ähnlicher Weise, wenn auch in weit geringerem Maße, eine Erweiterung erfahren, wie die des Darms, und daß infolge einer äußerlich nicht auffälligen vermehrten Blutzufuhr die Ernährung dieses Organs das eine Mal in günstigem, ein anderes Mal, wie bei der chronischen Vergiftung, in ungünstigem Sinne beeinflusst wird.

Auch bei Wechselfieber wird die arsenige Säure angewendet, namentlich in solchen Fällen, die der Chininbehand-

lung widerstehen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei ebenfalls nur um eine Besserung der Ernährungsvorgänge und damit der Folgezustände des Wechselfiebers. Der gebesserte Ernährungszustand begünstigt dann sicherlich auch die Bekämpfung der Malariaiparasiten. Eine direkte Wirkung auf diese erscheint mindestens unwahrscheinlich.

Die Anwendung der Kakodylsäure und anderer metallorganischer Arsenverbindungen an Stelle der arsenigen Säure für therapeutische Zwecke ist im allgemeinen nicht zu empfehlen, weil die wirksame arsenige Säure aus ihnen im Organismus erst entstehen muß (vergl. oben S. 505), ein Vorgang, der Schwankungen unterliegen kann und dadurch eine Unsicherheit in bezug auf die Stärke der Arsenikwirkung, auch im schädlichen Sinne, bedingt. Eine Wirkung des unveränderten Kakodylsäuremoleküls ohne gleichzeitige Arsenikwirkung erscheint bei der therapeutischen Anwendung ausgeschlossen.

Wie bereits oben (S. 505) angedeutet ist, hat das **Atoxyl** in neuester Zeit eine ausgedehnte Anwendung gefunden. Es wird an Stelle anderer Arsenverbindungen bei Hautkrankheiten, Syphilis, Anämien und Nervenkrankheiten, besonders aber bei der Schlafkrankheit und anderen Trypanosomenerkrankungen gebraucht. Die Trypanosomen sollen bei der Behandlung mit diesem Mittel aus dem Blute verschwinden, anscheinend aber nur für eine Zeitlang, und es erscheint zweifelhaft, ob dabei Fälle von Schlafkrankheit wirklich geheilt sind. Sicher wird das Leben bei dieser Behandlung verlängert. R. Koch begann mit Gaben von 0,06 g Atoxyl, stieg dann auf 0,08 g, 0,10 g und schließlich auf 0,5 g, die er jeden 10. oder 11. Tag subcutan injizierte. Andere Ärzte gaben kleineren Gaben, in kürzeren Zeiträumen verabreicht, den Vorzug.

Wahrscheinlich handelt es sich auch bei dieser Arsenverbindung um eine Arsenikwirkung und nicht um eine Atoxylwirkung. Da die Abspaltung des Arsens aus dem Atoxyl im Organismus nur langsam erfolgt, so beruht der Vorteil, den diese Arsenverbindung vor anderen zu bieten scheint, vielleicht darauf, daß die Arsenikwirkung, selbst nach verhältnißmäßig großen Gaben, keinen zu starken, schädlichen Grad erreicht. Doch hat man schon nach 0,6–0,8 g Atoxyl vorübergehende Vergiftungserscheinungen beobachtet. In schwereren Fällen bestanden diese in Trockenheit im Halse, Erbrechen, kolikartigen Schmerzen

Durchfall, Hautexanthenen, Albuminurie und Hämaturie, Sehstörungen und Fieber, die also vollständig mit den Symptomen der Arsenikvergiftung übereinstimmen¹⁾.

An Tieren verursacht das Atoxyl, anscheinend als unverändertes Molecül, zunächst Lähmungszustände des Centralnervensystems und nach längere Zeit fortgesetzter Anwendung Arsenikwirkungen²⁾.

Die arsenige Säure ist ein Conservierungsmittel gegen Insekten und Würmer, die sie mit Leichtigkeit tötet, vermag aber nicht Fäulnißvorgänge zu hemmen und zu unterdrücken, sondern wird bei denselben von Bakterien zu Arsenwasserstoff reduciert (Boehm und Johannsohn³⁾). Verschiedene Schimmelpilze, darunter ganz besonders *Penicillium brevicaulis*, haben das Vermögen, Arsenverbindungen in flüchtige oder gasförmige Körper, hauptsächlich wohl Arsenwasserstoff, umzuwandeln (Gosio, 1892). Unter den von *Penicillium brevicaulis* gebildeten gasförmigen Produkten fand Biginelli⁴⁾ eine Alkylarsenverbindung, die er für Diäthylarsin hält. Er meint, daß nicht Arsenwasserstoff, sondern diese Verbindung es sei, welche sich in feuchten, arsenhaltigen Tapeten bildet und zu Vergiftungen Anlaß gibt. Man hat diese Einwirkung von Schimmelpilzen zum Nachweis von Arsen benutzt. Selbst bei Gegenwart der kleinsten Mengen des letzteren in dem Nährboden des genannten Pilzes tritt ein knoblauchartiger Geruch auf⁵⁾. Für den objectiven Nachweis kann man die Gase in geeigneter Weise durch Flüssigkeiten leiten, welche das Arsen fixieren.

Mäuse, die W. Hausmann⁶⁾ zwei Monate lang in Glaszylindern über arsenhaltigen Kulturen von *Penicillium brevicaulis* hielt, blieben ganz gesund und warfen Junge, obgleich die Luft in den Glaszylindern die ganze Zeit intensiv nach Arsinen roch. Wahrscheinlich wurden die letzteren im Orga-

1) Die Literatur der Behandlung der Tripanosomenkrankheiten mit Arsenik und Atoxyl (1858—1908) im Bulletin des „Sleeping Sickness Bureau“ der Royal Society in London. Nr. 1. Oktober 1908.

2) Vergl. Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 282.

3) Boehm u. Johannsohn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 99. 1874.

4) Biginelli, Atti della R. Accadem. dei Lincei. classe di sc. fisiche etc. Vol. IX. 2^o sem. p. 210 u. 242. 1900.

5) Vergl. Abel u. Buttenberg. Chem. Centralbl. 1900. I. 428.

6) Hausmann, Zur Kenntniß der von Schimmelpilzen gebildeten gasförmigen Arsenverbindungen. Sep.-Abdr. a. d. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 53. 509. 1906.

nismus der Mäuse nicht unter Bildung der wirksamen Ionen zersetzt.

1. **Acidum arsenicosum**, arsenige Säure, richtiger Arsenigsäure-Anhydrid, weißer Arsenik. Porzellanartige oder durchsichtige Stücke; in 15 heißen Wassers langsam löslich. Gaben 0,0005—0,005!, täglich 0,01—0,015! Als Ätzmittel mit 3—4 Teilen Tierkohle oder mit anderen pulverförmigen Substanzen vermischt (Cosmesches Pulver) und mit Gummilösung zu einer Paste verarbeitet.

2. **Liquor Kalii arsenicosi**, Fowlersche Lösung; wäßrige, Lavendelspiritus enthaltende Lösung mit 1% arseniger Säure als Kaliumsalz. Gaben 0,05—0,5!, täglich 1,0—1,5!

3. **Atoxyllum**, Atoxyl, Natrium atoxylicum. Farbloses, in Wasser leicht lösliches geruch- und geschmackloses kristallinisches Pulver. Gaben 0,05—0,5!, täglich 1,0—2,0!

9. Gruppe des Antimons.

Das Antimon gehört mit dem Arsen eigentlich in eine Gruppe, weil seine Wirkungen, wie sie an Tieren nach der Injection der Doppelsalze, z. B. des Brechweinsteins, in das Blut oder unter die Haut zustande kommen, fast genau denen des Arsens gleichen und wie bei diesem von den sauerstoffhaltigen Anionen in Form des Antimonyls, SbO , abzuhängen scheinen. Selbst die vermehrte Eiweißzersetzung bei hungernden Hunden fehlt nicht (Gaehtgens¹⁾). Der Antimonwasserstoff wirkt nach Versuchen von Kubeler²⁾ an Kaninchen beim Einatmen wie andere Antimonverbindungen, weil er sicherlich im Organismus durch Oxydation in eine Sauerstoffverbindung umgewandelt wird.

Die einfachen Antimonsalze, namentlich das Chlorid, sind starke **Ätzmittel**. Reibt man den Brechweinstein in Form einer Salbe in die äußere Haut ein, so entsteht keine diffuse Entzündung, sondern es bilden sich Pusteln. Dies beruht darauf, daß der Brechweinstein als Doppelsalz wenig ätzend wirkt. Gelangt er aber von der Haut in die Follikel, so wird er, wie bereits im allgemeinen (oben S. 501) angegeben, durch den sauren Inhalt der Follikel in ein einfaches, ätzendes Salz übergeführt, welches die Pusteln erzeugt. Wendet man bei diesem Versuch statt des Brechweinsteins das Natriumsulf-

1) Gaehtgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. 321.

2) Kubeler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 27. 451. 1890

antimoniat oder Schlippinesche Salz, $\text{Na}_3\text{SbS}_4 + 9\text{H}_2\text{O}$, an, so ist die Spitze der Pustel rot gefärbt, weil dieses Salz durch Säuren unter Abscheidung von Fünffachschwefelantimon (Goldschwefel) zersetzt wird (Buchheim und Zimmermann¹⁾).

Die **Wirkung des Antimons nach seiner Aufnahme in das Blut**, die, wie erwähnt, wahrscheinlich von einer Sauerstoffverbindung in Ionenform abhängt, betrifft, wie die des Arseniks, in erster Linie die Gefäße und anscheinend ebenfalls speciell die Capillaren.

Bei der Injection von Kalium- oder Natriumbrechweinstein in das Blut oder unter die Haut von Säugetieren geht der Blutdruck in den Arterien, genau wie bei der Arsenikvergiftung, infolge von Gefäßerweiterung auf einen sehr geringen Betrag herab. Dabei verliert die Reizung der Gefäßnerven vom Rückenmark aus allmählich allen Einfluß, während das Herz noch kräftig fortarbeitet, so daß durch Aortencompression und durch Digitalin noch ein ansehnlicher Druck in den Arterien hervorgerufen werden kann (Soloweitschyk²⁾).

An Kaninchen erfolgt der Tod bei subcutaner Injection von 5 mg Antimonoxyd in Form jener Doppelsalze in 15—18 Stunden unter Convulsionen, bisweilen erst nach einigen Tagen, im wesentlichen wohl durch Herzlähmung. Bei langsamerem Verlauf stellen sich auch heftige Durchfälle ein.

An Hunden entwickeln sich die Vergiftungserscheinungen erst längere Zeit nach der Injection von 30—50 mg Antimonoxyd (Sb_2O_3) in Form des Natriumbrechweinsteins in das Blut; es treten Erbrechen, flüssige, blutige Darmentleerungen, krampfartige Zuckungen und Tod unter den Erscheinungen von Respirations- und Herzlähmung ein. Bei langsamem Verlauf nach subcutaner Application bilden profuse flüssige und blutige Durchfälle die wesentlichen Symptome. Die Schleimhaut des Verdauungskanal ist der Sitz einer hochgradigen Hyperämie und zeigt Ekehymosen und Erweichung des Epithels. Hyperämien und Blutaustretungen finden sich auch in anderen Organen, namentlich nach der Einatmung von Antimonwasserstoff.

An Fröschen wird durch das Antimon in erster Linie das Herz gelähmt, zuerst die motorischen Nervenapparate und dann der Herzmuskel, wobei gleichzeitig die Funktionen des centralen Nervensystems aufhören (Soloweitschyk).

Auf die Skelettmuskeln wirkt das Antimon nur wie eine ermüdende Substanz (Kobert³⁾).

1) Zimmermann, Meletemata de Antimonio. Diss. Dorpat 1849. Enthält auch die medicinische Geschichte des Antimons.

2) Soloweitschyk, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**, 438. 1880.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **15**, 36. 1881.

Ein Unterschied zwischen den Wirkungen des Arsens und der Antimonverbindungen tritt nur bei der Application der letzteren in den Magen schärfer hervor. Sie verursachen in kleineren Gaben nur Erbrechen, in größeren zugleich locale Ätzung. Diese bleibt nach Arsenpräparaten aus, und das Erbrechen combinirt sich mit den bald eintretenden Darmerscheinungen. Obgleich bei Menschen der Harn selbst nach dem Einnehmen von Goldschwefel (Sb_2S_5) antimonhaltig wird (M. Solon; Schäfer, 1858), so sind doch die bei Antimonvergiftungen beobachteten Erscheinungen — Erbrechen, Leibschmerzen, blutige Stühle — von einer localen Ätzung abzuleiten.

Der Grund für diese Verschiedenheit in dem Verhalten der beiden Metalle ist lediglich darin zu suchen, daß die Sauerstoffverbindungen des Arsens sehr leicht, die Salze des Antimons sehr schwer resorbiert werden. Selbst nach der Einspritzung der letzteren in das Blut vergehen bis zum Eintritt der Vergiftungserscheinungen viele Stunden, falls nicht sehr große Mengen zur Anwendung kommen. Es vollzieht sich also der Übergang des Antimons auch aus dem Blute in die Gewebe nur äußerst langsam.

Die Antimonverbindungen rufen bei der Aufnahme in den Magen unabhängig von der ätzenden Wirkung regelmäßig **Erbrechen** hervor, aber anscheinend in anderer Weise als das Arsen. Die kleinsten Mengen des letzteren werden von den Applicationsstellen durch Resorption fortgeführt und im Organismus verteilt, während das Antimon längere Zeit im Magen verweilt. In einem Falle wurden bei einem Patienten nach der Anwendung von 0,12 g Brechweinstein 0,11 g desselben im Erbrochenen wiedergefunden (Radziejewski¹⁾). Man muß daher annehmen, daß die Antimonverbindungen im Magen zunächst nur in eigenartiger Weise die Endigungen centripetal leitender Nerven erregen und dadurch auf reflectorischem Wege Erbrechen hervorrufen. Letzteres entsteht zwar auch sehr leicht nach der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut, z. B. an einem Hunde nach 0,18 g in 10 Minuten (Scheel²), 1822); bei Menschen hat man früher diese Applicationsweise sogar angewendet, um durch Erbrechen Fremdkörper aus dem Rachen zu entfernen²). Allein daß das Er-

1) Radziejewski, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871. 472.

2) Vergl. Mayerhofer, Hellers Arch. f. physiol. u. path. Chem. 3. Jahrg. S. 97. 227. 321. 1846.

brechen auch bei dieser Anwendungsweise weder durch eine Wirkung der Antimonionen auf die Capillaren noch auf Teile des Centralnervensystems bedingt wird, folgt aus der Tatsache, daß bei der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut oder unter die Haut weit größere Mengen des Mittels erforderlich sind, um Erbrechen hervorzurufen, als bei der Application in den Magen (L. Hermann und seine Schüler¹⁾). Auch vergeht bis zum Eintritt des Brechaktes im ersteren Falle eine weit längere Zeit als im letzteren. Aus dem Blute muß das Antimon erst auf der Magenschleimhaut ausgeschieden werden, bevor es Erbrechen hervorrufen kann. Das erfordert aber eine gewisse Zeit und die Anwendung größerer Mengen. Wenn bei dieser Applicationsweise Erbrechen entsteht, so findet sich im Erbrochenen stets auch Antimon, wie es von verschiedenen Seiten in älterer und neuerer Zeit nachgewiesen ist.

Therapeutisch werden die Antimonverbindungen, von ihrer Ätzwirkung abgesehen, nur als **Brechmittel** und als **Expectorantien** in demselben Sinne wie Apomorphin und Emetin angewendet. Doch ist es bemerkenswert, daß sie neuerdings wie der Arsenik innerlich auch bei Hautkrankheiten empfohlen wurden. Das wichtigste Präparat ist der Brechweinstein. In solchen Fällen, in denen es darauf ankommt, zur Erzielung einer expectorierenden Wirkung einen gelinden Grad von Nausea (vergl. oben S. 202 u. 205) längere Zeit gleichmäßig zu unterhalten, ist der Goldschwefel vielleicht noch zweckmäßiger als der Brechweinstein. Er enthält in geringer Menge Antimonoxyd, welches in der Säure des Magensaftes nur wenig löslich ist. Daher kann die Wirkung einen gewissen gelinden Grad nicht übersteigen. Im Darm findet durch die Einwirkung von Alkalien wahrscheinlich auch eine Bildung von Natriumsulfantimoniat und Natriumantimoniat statt.

Wie beim Goldschwefel hängt die Wirkung einer Reihe anderer unlöslicher, jetzt fast in allen Ländern außer Gebrauch gekommener Antimonpräparate, z. B. des Mineralkermes und des natürlich vorkommenden Dreifachschwefelantimons (Spießglanz), von der Gegenwart kleiner Mengen Antimonoxyd ab.

1) L. Hermann, Pflügers Arch. 5. 280. 1872.

1. *Tartarus stibiatus*, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6(\text{SbO})\text{K} + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, Brechweinstein, weinsaures Antimonykalium; in 17 Wasser löslich. Brechenerregende Gaben 0,1—0,2!, täglich bis 0,6! Als Expectorans: 0,005—0,02, in Lösungen. Der gleichzeitige Gebrauch von stärkeren Säuren und Basen, von Gerbstoffen, Leim und Schwefelmetallen ist zu vermeiden.

2. *Vinum stibiatum*, Brechwein. Brechweinstein 1, Xereswein 249. Als Brechmittel bei Kindern alle 10—15 Minuten einen Teelöffel bis zum Eintritt der Wirkung. Als Expectorans 10—40 Tropfen.

3. *Unguentum Tartari stibiati*. Brechweinstein 2, Paraffinsalbe 8.

4. *Stibium sulfuratum aurantiacum*, Sb_2S_5 , Fünffachschwefelantimon, Goldschwefel. Gaben 0,03—0,20, in Pulvern.

5. *Stibium sulfuratum nigrum*, Sb_2S_3 , Spießglanz.

10. Gruppe des Eisens.

Wie kein anderes Metall hat das Eisen eine hervorragende **physiologische Bedeutung**, nicht nur weil es an dem Aufbau des Hämoglobins der höheren Tiere beteiligt ist, sondern auch wegen seines allgemeinen Einflusses auf die Ernährungsvorgänge in den Geweben aller Organismen, der tierischen sowohl wie der pflanzlichen. Für diese Vorgänge scheint es ebenso unentbehrlich zu sein, wie für die Blutbildung.

Die Unentbehrlichkeit des Eisens für pflanzliche Organismen ist durch zahlreiche Tatsachen erwiesen¹⁾. Eisenmangel bei Phanerorganen bewirkt die sogenannte Chlorose, die darin besteht, daß bei eisenfreier Ernährung den Blättern von Keimpflanzen der grüne Chlorophyllfarbstoff fehlt, so daß sie gelb oder weiß aussehen, nach Zufuhr von Eisen aber wieder ergrünen. Ein geringer Zusatz eines Eisensalzes zu der Nährlösung ist für das Gedeihen von *Aspergillus niger* sehr förderlich (Raulin, 1869), während ein völliger Ausschluß des Metalls von dem Nährboden das Wachstum dieses Pilzes gänzlich verhindert (Molisch²⁾). Dabei hat das Eisen mit dem Chlorophyll nichts zu tun, weil es in demselben gar nicht vorkommt.

In keinem tierischen Gewebe fehlt das Eisen. Es findet sich in der blutlosen Cornea, in der Linse und im Glaskörper des Auges³⁾. Auch die Organe hämoglobinfreier Tiere enthalten Eisen, das in der Leber und den Muskeln des Flußkrebsses von Baldoni nachgewiesen ist.

1) Vergl. Jost, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. Jena 1904. S. 104.

2) Molisch, Die Pflanze in ihren Beziehungen zum Eisen. Jena 1892.

3) Baldoni, a. a. O. oben S. 336.

Das Eisen hat daher die **Bedeutung eines Nährstoffes**, ist aber kein eigentliches Arzneimittel. Wenn das Kochsalz in reichlicherer Menge aufgenommen wird, als der Bedarf des Organismus erfordert, so kann der Überschuß heilsam wirken, und man darf das Kochsalz in diesem Falle als Arzneimittel bezeichnen. Das Eisen ist es nicht einmal in diesem Sinne. Es muß dem Organismus wie jeder andere Nährstoff in der nötigen Menge zugeführt werden, aber von einer besonderen, anderweitigen heilsamen Wirkung desselben wissen wir nichts. Daher kann es sich auch in Krankheiten nur darum handeln, das Eisen in analoger Weise anzuwenden, wie die übrigen Nährstoffe, d. h. es mit den Nahrungsmitteln oder in der Form, in welcher es in diesen vorkommt, dem Organismus zuzuführen.

Diese Sachlage führt unmittelbar zu der Frage, **in welcher Form das Eisen in den Nahrungsmitteln enthalten ist** und wie es am zweckmäßigsten anzufangen ist, wenn es nötig wird, die Versorgung des gesunden und kranken Körpers mit Eisen nicht bloß dem Zufall zu überlassen, sondern sie in zweckmäßiger Weise zu regeln. Man nahm gewöhnlich an, daß das Eisen in tierischen Organen an Phosphorsäure und Milchsäure oder, nach v. Gorup-Besanez, in der Milz zum Teil auch an einen Eiweißstoff gebunden sei. Kletzinsky¹⁾ scheint der erste gewesen zu sein, welcher den Unterschied des organischen Nahrungseisens von den gewöhnlichen Eisensalzen scharf betont, und Bunge²⁾ versuchte zuerst, eine solche Verbindung aus dem Eidotter zu isolieren.

Das von Bunge Hämatogen genannte, nur 0,29% Eisen enthaltende Präparat war ein, in dem künstlichen Magensaft, den Bunge zur Darstellung anwandte, unverdaut gebliebener, zum Teil eisenhaltiger Rest des phosphorhaltigen Vitellins. Sein Phosphorgehalt betrug 5,19 %. Nach diesen Zahlen enthält das Hämatogen auf 1 Atom Eisen nicht weniger als 33 Atome Phosphor. Das erscheint für eine einheitliche chemische Verbindung unwahrscheinlich, und man muß daher annehmen, daß das Hämatogen aus einem Gemenge von eisenfreien und eisenhaltigen Substanzen besteht. Bunge hat überhaupt nur ein Präparat analysiert. Sicher hätten von einer größeren Anzahl nicht zwei die gleiche Zusammensetzung gehabt.

Zu erwähnen ist noch die von Zaleski (1886) Hepatin genannte Substanz, welche er aus dem Verdauungsrückstand der vorher mit

1) Kletzinsky, Ztschr. d. Gesellsch. der Ärzte zu Wien. 10. Jahrg. 2. 288. 1854.

2) Bunge, Ztschr. f. physiol. Chem. 9. 49. 1885.

Wasser und Kochsalzlösung ausgewaschenen Lebersubstanz darstellte und welche in 100 g nur 0,0176 g Eisen enthielt, das demnach nur als eine Verunreinigung zu betrachten ist.

In tierischen Organen, namentlich reichlich in der Leber, findet sich eine Eisenverbindung, das **Ferratin**¹⁾, in welcher das Eisen an Eiweißstoffe, die den Charakter von Säuren haben, nicht salzartig, sondern in eigenartiger Weise, man könnte sagen, organisch gebunden ist.

Das Ferratin läßt sich in höchst einfacher Weise aus Schweinsleber darstellen. Man zerhackt die letztere zu einem Brei, vermischt diesen mit dem mehrfachen Volum Wasser, erhitzt die Mischung unter stetigem Umrühren allmählich zum Sieden und unterhält das letztere so lange, bis die Flüssigkeit völlig klar erscheint, was meist schon nach wenigen Minuten der Fall ist. Dann trennt man die Brühe mittelst Filtrierens oder Durchsiehens durch ein dichtes Tuch von den geronnenen Leberteilchen. Nach dem Abkühlen fügt man zu der gelblich gefärbten Brühe, die völlig klar sein soll, so lange tropfenweise verdünnte Weinsäurelösung oder auch gewöhnlichen Essig hinzu, bis der gebildete Niederschlag nicht mehr merklich zunimmt und die Flüssigkeit nach dem Umrühren und Absitzen des Niederschlages wieder klar erscheint. Der Niederschlag ist das Ferratin, das auf einem Filter gesammelt und getrocknet wird.

Das Ferratin bildet eine lichtbraune, fast geschmacklose Masse, die 6% Eisen enthält und sich in frisch bereitetem Zustande äußert leicht, nach dem Trocknen und Aufbewahren aber nur beim Erwärmen allmählich in Alkalien löst. Es ist eine Säure und bildet mit Erdalkalien und Schwermetallen, auch mit Eisen, unlösliche Salze.

Das Ferratin kann auch künstlich dargestellt werden. Durch die Einwirkung von Alkalien in der Wärme werden die gewöhnlichen Eiweißstoffe, z. B. Globuline und Albumine, wie Säureanhydride zu Säuren aufgeschlossen, die man zusammenfassend als Albuminsäuren bezeichnen kann. Diese verbinden sich mit den Basen der Alkali-, Erdalkali- und Schwermetalle zu albuminsauren Salzen oder Albuminaten. Erhitzt man albuminsaures Eisenoxyd in passender Weise in alkalischer Lösung, so wandelt es sich in Ferratin um, das jetzt nicht mehr ein Eisenalbuminat ist, sondern als Ferrialbuminsäure aufgefaßt werden muß. Man kann dieses künstliche Ferratin auch aus der phosphorhaltigen Vitellin- und Caseinsäure darstellen.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 101. 1894.

Auch andere, nicht saure Stoffe bilden ähnliche Verbindungen, wenn in ihnen die Hydroxylgruppe (OH) mehrfach vertreten ist. Vielleicht entstehen sie in der Weise, daß unter der Einwirkung von Alkalien ein einwertiger Rest des Eisenoxyds (FeO) entsteht, der an die Stelle des Wasserstoffs der Hydroxyle tritt.

Das in dem Ferratin und allen übrigen entsprechenden Verbindungen enthaltene Eisen verhält sich gegen Reagentien anders als das salzartig gebundene. Fügt man zu einer ammoniakalischen Lösung von Ferratin so viel Schwefelammonium hinzu, daß seine Menge ausreichend wäre, um alles in der Ferratinlösung enthaltene Eisen sofort in die Schwefelverbindung überzuführen, wenn es darin als Salz vorkäme, so tritt zunächst gar keine Reaktion ein. Allmählich färbt sich die Flüssigkeit infolge der Bildung von Schwefeleisen dunkler, und es können bei gewöhnlicher Temperatur nach Zusatz der angegebenen Menge Schwefelammonium viele Stunden vergehen, bis das sämtliche Ferratineisen in Schwefeleisen übergeführt ist. Das Eisen ist also in der Ferratinbindung nicht dissociirbar, was man auch daran erkennt, daß bei der Elektrolyse einer alkalischen Ferratinlösung das Ferratin oder die Ferrialbuminsäure sich an der positiven Elektrode abscheidet. Nur wenn bei längerer Einwirkung des elektrischen Stromes, infolge von Verunreinigungen der Lösung mit verschiedenen Salzen, am positiven Pol vorübergehend Chlor oder Säuren frei werden und eine Zersetzung eines kleinen Teiles des Ferratins bewirken, scheidet sich schließlich auch metallisches Eisen an der negativen Elektrode ab.

Die Unterschiede zwischen Ferratin und Eisenalbuminat müssen deshalb besonders betont werden, weil von manchen Autoren, die sich mit der Beurteilung des Ferratins beschäftigt haben, das letztere consequent als Eisenalbuminat bezeichnet wird.

Das aus der Leber in der oben angegebenen Weise dargestellte Ferratin enthält, zum Teil wenigstens in Form des letzteren, auch phosphorhaltige Albuminsäure, die vielleicht mit dem phosphorhaltigen Eiweißstoff der Milch oder mit dem Vitellin von Levene und Alsberg¹⁾ identisch ist. In dem künstlichen, aus Eiereiweiß dargestellten Ferratin findet sich nur wenig von diesem phosphorhaltigen Ferratin. Doch kann es leicht aus dem Vitellin des Eidotters oder aus dem phosphorhaltigen Anteil des Caseïns dargestellt werden.

1) Levene u. Alsberg, Ztschr. f. physiol. Chem. **31**, 543. 1901.

Das mit der Nahrung aufgenommene **Ferratin** wird nach der Resorption zunächst in den **Organen** als **Reservestoff abgelagert**, um dann nach Maßgabe des Bedarfs des Blutes und der Gewebe verbraucht zu werden. Dieses Verhalten läßt sich durch sehr einfache Versuche erweisen. Wenn man an Hunden wiederholte Blutentziehungen macht, so verschwindet das unter gewöhnlichen Verhältnissen auch bei diesen Tieren in reichlicher Menge in der Leber aufgespeicherte Ferratin fast vollständig, weil es zur Blutbildung verbraucht wird. Die quantitativen Bestimmungen von Vay¹⁾ unter Quinckes Leitung ergaben, daß der Ferratingehalt der menschlichen Leber im großen und ganzen dem allgemeinen Ernährungszustand parallel geht. Über die Bedeutung des Ferratins kann also kein Zweifel bestehen.

Ob das Ferratin, wie es in den tierischen Organen vorkommt, die einzige als Nährstoff verwertbare Eisenverbindung der Nahrungsmittel tierischen und pflanzlichen Ursprungs ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Sicher ist, daß das Eisen in allen Nahrungsmitteln in derselben Weise gebunden vorkommt wie im Ferratin.

Wenn demnach unter normalen Verhältnissen die Versorgung des Organismus mit dem notwendigen Eisen nur in Form von Ferratin erfolgt, so pflegt man dagegen in Krankheiten auch jetzt noch fast ausschließlich die **gewöhnlichen Eisensalze** anzuwenden. Es fragt sich daher, ob diese letzteren das Ferratin als Nährstoff zu ersetzen im Stande sind. Bei der Beantwortung dieser Frage kommt es zunächst darauf an, zu untersuchen, ob diese Eisensalze vom Magendarmkanal resorbiert werden. In früheren Zeiten nahm man das als selbstverständlich an. Allmählich tauchten aber Zweifel an ihrer Resorbierbarkeit auf, ohne daß die Sache viel Beachtung gefunden hätte. Erst nach der Entdeckung des Ferratins fanden die lebhaftesten Erörterungen über die Frage der Resorbierbarkeit der verschiedensten Eisenpräparate statt und zahlreiche Versuche wurden zu ihrer Entscheidung unternommen.

Das Eisen wirkt sehr giftig, wenn schwach alkalisch reagierende Lösungen seiner Doppelsalze unter die Haut oder in das Blut eingespritzt werden. Bei der ersteren Applications-

1) Vay, Ztschr. f. physiol. Chem. 20. 377. 1895.

weise stellen sich an Hunden die ersten Vergiftungserscheinungen zuweilen schon nach Gaben von 1—2 mg Eisen pro kg Körpergewicht ein (Jacobj¹⁾). Diese Ionenwirkungen des Eisens, von denen sein physiologisches Verhalten ganz unabhängig ist, bleiben vollständig aus, wenn die Eisenverbindungen in den Magen eingeführt werden. Ein Hund von 2,5 kg Körpergewicht, welchem H. Meyer und Williams²⁾ 5 Wochen lang täglich 0,68 g Eisen als weinsaures Natriumdoppelsalz verabreichten, blieb bis auf eine geringe Darmreizung die ganze Zeit hindurch vollständig gesund. Bei solchen Versuchen müssen aber die Gaben nur allmählich gesteigert werden, damit eine Abstumpfung der Magenschleimhaut gegen die Ätzung zustande kommen kann. Werden von vornherein sehr große Gaben auf einmal gegeben, so erfolgt durch Ätzung eine Magen-Darmentzündung, und jetzt wird das Metall auch resorbiert und findet sich hernach in vermehrter Menge im Harn³⁾. Aber zu Vergiftungen infolge von Resorption kommt es auch in solchen Fällen nicht.

Weit wichtiger aber, als die Giftigkeit bei einer derartigen Application zu ermitteln, ist es, festzustellen, ob die gewöhnlichen, arzneilich angewendeten Eisenpräparate vom Magendarmkanal wenigstens in solchen Mengen resorbiert werden, als es die Erfüllung nutritiver Zwecke erfordert. Unter den zahlreichen, zur Entscheidung dieser Frage in der verschiedensten Weise ausgeführten Versuchen, gibt es auch solche, in denen sicherlich eine Resorption solcher Eisenpräparate angenommen werden darf, aber immer ist dabei eine Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals im Spiele gewesen.

Man leugnet vielfach, daß bei der Anwendung kleiner Mengen von gewöhnlichen Eisensalzen, mit Einschluß des Eisenchlorids, für therapeutische Zwecke und bei Versuchen an Tieren, eine Ätzung, d. h. eine nutritive Veränderung der Magendarmschleimhaut zustande kommen könne. Diese Ansicht wird von seiten der Praktiker damit begründet,

1) Jacobj, Über Eisenausscheidung aus dem Tierkörper nach subc. und intravenös. Injection. Diss. Straßburg 1887.

2) H. Meyer u. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 82. 1880.

3) Vergl. Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 380. 1885.

daß keinerlei Symptome auf solche Veränderungen der Schleimhäute hindeuten. Gewöhnlich schließt die Begründung mit dem Zusatz: „wenn man das Eisen vorsichtig anwendet“. Zuweilen muß man sich mit der Versicherung begnügen, daß bei den kleinen Mengen und der großen Verdünnung der angewandten Eisensalze von einer Ätzung „nicht die Rede“ sein könne. Es kommt aber bei solchen Erörterungen vor allen Dingen darauf an, was man unter einer die Resorption begünstigenden Ätzung zu verstehen hat.

Das Hinderniß für die Resorption vieler Stoffe im Magen und Darmkanal bilden die Epithelien, wie an der Haut die Epidermis. Wird dieses Hinderniß, z. B. durch subcutane oder submucöse Injection, umgangen oder beseitigt, so erfolgt die Resorption. Diese kann aber auch ohne Beseitigung der Epithelien durch bloße nutritive Veränderung der letzteren zustande kommen. Nehmen wir eine Eisenchloridlösung, so kommt es zunächst auf ihre Verdünnung gar nicht an. Das Wasser oder was sonst zu ihrer Verdünnung gedient hat, wird verhältnißmäßig rasch resorbiert und das Eisenchlorid dabei concentrirt. Hat es sich mit Eiweißstoffen des Magen- oder Darminhalts salzartig verbunden, so findet an der resorbierenden Epithelialschicht der Schleimhaut gleichsam ein Austausch statt. Die Eiweißstoffe der gebildeten lockeren Eisenverbindung werden resorbiert und das Eisen bleibt zunächst an den Epithelien haften, die dadurch in geringerem oder höherem Grade in demselben Sinne erkranken, wie die Epithelien der Harnkanälchen in der Niere, wenn ihnen die Ausscheidung von Eisen oder anderen Metallverbindungen aus dem Blute zugemutet wird. Wie hier infolge einer derartigen Ätzung das Auftreten von Eiweiß im Harn und der Übergang des Metalls in den letzteren vermittelt wird, so im Darm die Resorption. Das ist der Vorgang, den man in diesem Falle im pharmakologischen Sinne als Ätzung bezeichnen muß.

Das Ferratin dagegen wirkt nicht ätzend, weil in ihm das Eisen derartig an Eiweißstoffe gebunden ist, daß es mit diesen zusammen die Epithelialschicht passieren kann, ohne an ihr, wie das Eisen der Salze, haften zu bleiben und die Veränderungen hervorzubringen, die man als Ätzung bezeichnet. Der Einwirkung des sauren Magensaftes widersteht das Ferratin nicht vollkommen. Aber während der Zeit, die es nach den

erforderlichen Gaben im Magen verweilt, ist die unter der Einwirkung des Magensaftes zustande kommende Salzbildung, besonders wenn man statt des freien Ferratins seine Natriumverbindung anwendet, so gering, daß eine Ätzung dadurch in keinem Falle zu befürchten ist. Daher kann das Ferratin, im Gegensatz zu anderen Eisenpräparaten, wie die Erfahrung gelehrt hat, beliebig lange in mehr als ausreichenden Gaben gebraucht werden, ohne Störungen der Magenfunktionen zu veranlassen.

Nach dem Übergang des Mageninhalts in den Darm ist die Menge des hier nie fehlenden Schwefelwasserstoffs ausreichend, um diese kleinen Mengen der gebildeten Eisensalze sofort in Schwefeleisen überzuführen.

Wäre das Eisen in dem Ferratin ebenso fest gebunden wie in dem Ferrocyanalium, so würde das Ferratin für die physiologischen Zwecke im Organismus ebenso unbrauchbar sein wie das letztere. Seine charakteristische Eigenschaft besteht eben darin, daß es ohne ätzend zu wirken die Darmwand passieren kann und als Reservestoff sein Eisen für alle erforderlichen Umsetzungen leicht herzugeben im Stande ist. Dieser Charakter des Ferratins ist bei seiner Beurteilung oft mißverstanden worden.

Was die Versuche betrifft, welche die **Resorption der Eisensalze**, d. h. der „medizinisch“ angewendeten Eisenpräparate, erweisen sollen, so deuten ihre große Anzahl und ihre fortwauernde Wiederholung schon von vornherein darauf hin, daß ihnen im allgemeinen kein großes Vertrauen entgegengebracht wird. So erklären Abderhalden¹⁾ und Bunge die Versuche von Woltering, Kunkel, Gaule, Hall, Hochhaus und Quincke zur Beantwortung der Frage über die Resorption des „unorganischen“ Eisens für nicht entscheidend. Sie selbst stellten unter anderem Versuche an verschiedenen Tierarten mit Eisenchlorid an. In derartigen Versuchen erhielten z. B. Ratten täglich 29 und 54 Tage lang pro Tier 0,5 mg Eisen als Eisenchlorid, was auf einen Menschen von 70 kg Körpergewicht übertragen einer Menge von durchschnittlich täglich 10 g Liquor Ferri sesquichlorati entspricht. Schon ein kleiner Teil davon wäre ausreichend gewesen, bei wochenlanger Anwendung eine gründliche Ätzung herbeizuführen.

Hall²⁾ bestimmte das gesamte Körpereisen von

1) Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. **39**, 113. 1900.

2) Hall, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtl. 1896. 49.

weißen Mäusen, die entweder in der gewöhnlichen, „normalen“ Weise ernährt waren oder „eisenfreies“ oder „eisenreiches“ Futter erhalten hatten. Er fand

bei 4 normal ernährten Mäusen	durchschnittl.	0,94 mg Eisen pro Maus
„ 6 „ „ „ alten „ „	1,81 „ „ „ „	
„ 7 Mäusen nach eisenfreiem Futter „	0,84 „ „ „ „	
„ 10 „ „ eisenreichem „ „	1,97 „ „ „ „	

Das eisenfreie Futter bestand in „eisenfreiem“ Casein. Das Eisen wurde in Form von Phosphorsäure-Eisenantipeptonat (Carniferin) verabreicht. Nimmt man an, daß in diesen Versuchen bei wochenlanger Fütterung mit eisenreicher Nahrung in der Tat von jeder der Mäuse einige Decimilligramm Eisen resorbiert wurden, so bleibt doch über die Ursache dieser Resorption nach Halls eigenen Angaben nicht der geringste Zweifel bestehen. Er sagt: „die rasche Gewichtsabnahme tritt bald nach dem 21. Tage der Eisenfütterung ein. Um die gleiche Zeit bemerkt man die Anhäufung des Metalls in der Leber. Man kann diese Erscheinung in eine gewisse Analogie mit anderen Metallvergiftungen bringen.“ Die Resorption ist also hier die Folge einer Vergiftung, d. h. einer Ätzung.

Ebenso unsicher wie solche quantitativen Bestimmungen, in denen es sich nur um Differenzen von Decimilligrammen handelt, sind die bloßen Schätzungen des Eisengehalts der Gewebe auf Grund der Dunkelfärbung der letzteren mittelst Schwefelammonium. Alle Versuche über die Resorption des Eisens auf Grund von quantitativen Bestimmungen desselben in den Geweben normaler Tiere einerseits und solcher andererseits, denen Eisen beigebracht war, sind wegen des wechselnden Blutgehalts der Gewebe mit zu großen Fehlerquellen verbunden, um Vertrauen erweckende Resultate zu liefern. Wird das Blut vorher aus den Organen mittelst Durchspülung der letzteren entfernt, so wird auch Ferratin fortgewaschen und die Versuche gewinnen nicht an Zuverlässigkeit.

Wegen der Unsicherheit solcher Untersuchungen hat man die Resorption der Eisenpräparate in indirekter Weise durch ihren Einfluß auf die Blutbildung und Ernährung zu ermitteln gesucht. Bunge und Abderhalden¹⁾ kommen auf Grund zahlreicher derartiger Versuche zu dem folgenden Schluß: „Wenn also auch die Assimilation des an-

1) Bunge u. Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. **39**. 246. 1900.

organischen Eisens stattfände, dürfte dennoch dasselbe neben dem in der Normalnahrung enthaltenen Eisen als Material zur Hämoglobinbildung nicht in Betracht kommen.“ Außerdem sind Ernährung und Wachstum keineswegs immer von der Hämoglobinbildung im direkten Verhältniß abhängig. Cloetta¹⁾ fütterte von 9 jungen Hunden aus zwei Würfen je drei mit Milch allein und je drei mit Milch nach Zusatz von Ferratin und ebensoviele nach Zusatz von milchsaurem Eisen. Der Procentgehalt des Blutes an Hämoglobin war bei den Tieren, welche bloß Milch erhalten hatten, durchschnittlich um mehr als die Hälfte geringer, als bei denen, welchen gleichzeitig Eisen verabreicht worden war, das Körpergewicht dagegen hatte seit 33 Tagen bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Hämoglobinbestimmungen ausgeführt wurden, bei jenen um 20 % des ursprünglichen Körpergewichts mehr zugenommen, als bei den Eisenhunden.

Der einzige sichere Weg, um über die Resorptionsverhältnisse der verschiedenen Eisenpräparate ins Klare zu kommen, besteht darin, daß man bei größeren Tieren die mit den Fäces entleerten und im Darmkanal zurückgebliebenen Eisenmengen mit den in den Magen eingeführten vergleicht. Nur müssen solche Versuche, für welche Hunde sehr geeignet sind, in einer ganz bestimmten Weise und mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt werden, wenn sie zum Ziele führen sollen. Das Verfahren selbst ist ein höchst einfaches. Man setzt die Tiere einige Zeit auf eisenarme Nahrung, z. B. auf reine Milchdiät, wobei man den Darm vorher durch Abführmittel entleeren kann. Doch kommt es auf diese Entleerung nicht wesentlich an. Bei Milchdiät entleeren die Tiere mit den Fäces schließlich täglich nur 1—2 mg, bei Ernährung mit feinstem Weizenbrot 3—4 mg Eisen. Wenn diese Constanz eingetreten ist, so wird das zu untersuchende Eisenpräparat ohne Änderung der übrigen Versuchsbedingungen verabreicht und der Eisengehalt der Fäces fortdauernd bestimmt. Meist wurde aber so verfahren, daß das Tier 12—24 Stunden nach der Einverleibung des Eisenpräparats getötet und das Eisen in dem sorgfältig gesammelten Magen- und Darminhalt sowie in den Fäces bestimmt wurde.

Werden solche Versuche bei Fütterung der Tiere mit Fleisch oder anderen eisenreichen Nahrungsmitteln ausgeführt und wird nicht alles

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 161. 1897.

Eisen von den Käfigen und von allem, was mit den Tieren in Berührung kommt, sorgfältig ferngehalten, so gelangt man zuweilen zu scheinbar ganz unmöglichen Resultaten.

So z. B. nahm in einem Versuche von Forster (1873) ein Hund mit salzarmen Fleischrückständen während 38 Tagen 0,93 g Eisen auf. In den Fäces von dieser Zeit wurden zusammen 3,59 g Eisen gefunden, also 2,66 g mehr, als mit dem Futter zugeführt war. Socin fütterte in drei Versuchen Hunde bei „gewöhnlicher Kost“, der noch Knochen hinzugefügt waren, mit Eidotter, und fand in den Fäces in einem Versuche 0,1790 g, in einem anderen 0,270 g Eisen mehr als mit den Eidottern aufgenommen war.

Die Resultate der unter den erwähnten Vorsichtsmaßregeln ausgeführten Versuche über die Resorption des Eisens in Form verschiedener Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.¹⁾ Vom Ferratin sind in allen Fällen künstlich dargestellte Präparate zur Anwendung gekommen.

Präparat	Eingeführte Eisenmenge in mg	Im Magen- und Darminhalt u. d. Fäces wieder gefunden in mg	Differenz in mg	Resorbiert in Proc.	Autor
Liquor ferri albuminati	115,2	121,6	+6,4	0	F. Voit 1892
Oxyhämoglobin	19,4	25,9	+6,5	0	" "
Ferrum citricum	231,6	213,2	-18,4	7,9	" "
Ferratin	175,0	78,4	-96,6	55,2	P. Marfori 1892
Ferratin	65,0	28,0	-37,0	56,8	" "
Ferratin	434,0	374,3	-59,7	13,7	P. Marfori 1894
Ferratin	249,6	168,1	-81,5	39,9	" "
Ferratin	204,0	120,0	-84,0	41,1	" "
Ferratin	226,2	147,9	-78,3	34,6	" "
Ferratin	215,0	125,0	-90,0	41,6	" "
Ferrum lacticum	200,0	219,0	+19,0	0	" "
Ferrum lacticum	220,0	229,0	+9,0	0	" "
Ferratin	140,0	104,0	-36,0	25,0	P. Marfori 1895
Ferratin	91,0	81,0	-10,0	10,9	" "
Ferratin	135,0	94,0	-41,0	30,3	" "
Ferratin	165,9	103,0	-62,9	37,9	Jaquet u. Kündig 1895
Salzsaures Hämin	49,5	50,0	+0,5	0	Cloetta 1895
Salzsaures Hämin	82,2	84,3	+2,1	0	" "
Salzsaures Hämin	83,0	79,5	-3,5	4,2	" "
Blut	168,0	169,3	+1,3	0	" "
Blut	120,0	123,5	+3,5	0	" "

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 37. 73. 1895.

Die vorstehenden Zahlen beweisen, daß von allen diesen Eisenverbindungen das Ferratin allein, und zwar in reichlichen Mengen resorbiert wird. Namentlich bleibt auch das mit dem offizinellen Liquor ferri albuminati sowie als Blut oder Hämatin in den Magen eingeführte Eisen vollständig im Verdauungskanal zurück. Man hat gegen dieses Resultat eingewendet, daß solche Verbindungen, insbesondere das Hämatin, erst resorbiert und dann wieder in den Darm ausgeschieden werden könnten. Nach den oben erwähnten Tatsachen ist eine rasche Resorption und Wiederausscheidung ausgeschlossen. Nimmt man aber dennoch an, daß jener Einwand begründet sei, so folgt daraus mit Notwendigkeit, daß die therapeutische Anwendung solcher Eisenpräparate nutzlos ist, weil sie den Organismus nur rasch passieren, ohne ihm zugute zu kommen.

Wenn es sich um die **Anwendung für diätetische und therapeutische Zwecke** handelt, so ist gegen das in den Organen vorkommende Ferratin ein ernstlicher Einwand wohl kaum möglich, denn bei seiner oben angegebenen Darstellung ist die einzige eingreifendere Operation das Kochen, also das Erhitzen des Leberbreis. Da wir aber unsere Nahrungsmittel vorher kochen oder braten, also ebenfalls erhitzen, so ist das aus den Organen dargestellte Ferratin genau die Form, in der wir es mit den Nahrungsmitteln aufnehmen.

Aus den Organen, besonders aus der Leber, läßt sich das Ferratin zwar leicht gewinnen, aber wegen der geringen Ausbeute nicht ausreichend praktisch verwerten. Dagegen kann es von derselben Beschaffenheit wie das natürliche in unbeschränkten Mengen aus Eiweiß und Eisen künstlich dargestellt werden. Die Vorteile, welche es gegenüber den Präparaten mit nicht organisch gebundenem Eisen, also auch gegenüber den gewöhnlichen Albuminaten, bietet, bestehen in seiner Bedeutung als fertiger Reservestoff, seiner Resorbierbarkeit und gänzlichen Unschädlichkeit für die Verdauungsorgane, für die es unter Umständen sogar nützlich werden kann, indem es einerseits mäßig adstringierend wirkt, ohne eine Ätzung zu verursachen, und andererseits im Darm den schädlichen Schwefelwasserstoff bindet, durch den es bei Gegenwart von Alkalien allmählich zersetzt wird, was sich an der Dunkelfärbung der Fäces durch Schwefeleisen erkennen läßt. Es

muß daher ein Überschuß von Ferratin gegeben werden, damit ein genügender Teil für die Resorption unzersetzt übrig bleibt.

Nach der Resorption vom Magen- und Darmkanal findet sich das Ferratin in verschiedenen Organen, am reichlichsten jedoch in der Milz und im Knochenmark, also in den blutbildenden Organen, und hier vorzugsweise in den Leukocyten; dagegen sind die Nieren ganz frei davon (De Filippi¹⁾).

Gegen das künstliche Ferratin ist der Einwand erhoben worden, daß es etwas Eisen enthält, welches nicht wie im Ferratin gebunden ist. Es handelt sich um eine äußerst geringe Menge von albuminsaurem oder ferrialbuminsaurem Eisen, das bei der technischen Darstellung des Ferratins ohne große Kosten nicht entfernt werden kann, dessen Anwesenheit für die praktische Anwendung des Ferratins aber völlig gleichgültig ist, weil es sich um so geringe Mengen handelt, daß sie durch Schwefelammonium nicht mehr nachgewiesen werden können, sondern daß dazu die äußerst empfindliche Reaktion mit Hämatoxylin erforderlich ist. Es kann daher das künstliche Ferratin als durchaus gleichwertig mit dem natürlichen bezeichnet werden, wofür auch alle Erfahrungen sprechen.

Das Ferratin kann sowohl unter normalen Verhältnissen als auch in Krankheiten von Nutzen sein. Gewöhnlich wird dem Organismus mit der Nahrung weit mehr Eisen zugeführt, als er unter allen Umständen, auch bei gesteigerter Blutbildung nach Blutverlusten und während des raschen Wachstums im jugendlichen Alter braucht. Bei einem Kinde wurde von dem mit der Milch aufgenommenen Eisen kaum die Hälfte für den Körper verwendet (Hösslin, 1882). Ein erwachsener Mensch enthält in seinem ganzen Körper etwa 3 g Eisen, während ihm täglich mit der Nahrung 0,06—0,09 g (Boussingault), also ein sehr beträchtlicher Teil jener Menge zugeführt wird. Daher erholt sich ein im übrigen gesunder Mensch auch nach den stärksten nicht tödlichen Blutverlusten ohne jeden Eisengebrauch, wenn nur die Ernährung eine ausreichende ist.

Indessen gibt es auch Fälle, in denen ohne ausgesprochene Erkrankung eine **Erhöhung des Eisengehalts der Nahrungsmittel** nützlich, ja sogar notwendig ist. Eine wenig befriedigende Ernährung und Blutbildung bei sonst anscheinend gesunden Personen kann es zweckmäßig erscheinen lassen, die

1) De Filippi, Beiträge zur path. Anat. und zur allgem. Patholog., herausg. von Ziegler 16. 462. 1894.

Versorgung des Organismus mit dieser physiologischen Eisenverbindung nicht bloß dem Zufall anheim zu geben, sondern sie, wie die mit anderen Nährstoffen, methodisch durchzuführen. Die teilweise Zersetzung des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Ferratins durch den Schwefelwasserstoff im Darm und durch die Magen- und Pankreasverdauung ist ohne andere Veranlassung allein im Stande, Eisenmangel und die entsprechenden Krankheitszustände zu verursachen. Die Gelegenheit zu einer unzureichenden Aufnahme von Eisen ist besonders bei Kindern gegeben. Die Milch enthält in einem Liter höchstens 0,003 g Eisen, von welcher Menge kaum die Hälfte zur Resorption gelangt. Dennoch genügt diese stetige geringe Zufuhr, um unter normalen Verhältnissen selbst den Bedarf des rasch wachsenden Säuglings zu decken, weil derselbe einen schon vor der Geburt in seinen Organen aufgespeicherten Eisenvorrat besitzt (Bunge, 1892). Ist dieser aber einmal infolge eines zufälligen stärkeren Consums erschöpft, erleidet außerdem die Aufnahme der geringen Menge aus der Milch durch die schon erwähnten Umstände eine Störung, so muß unfehlbar Eisenmangel eintreten.

An Tieren lassen sich die Folgen des Eisenhungers experimentell nachweisen. Ein kräftiger, lebhafter Hund, welcher nach einem mäßigen Aderlaß fünf Monate lang nur reine Milch als Nahrung erhielt, kam dabei allmählich so herunter, daß er die Milch nicht mehr zu sich nehmen wollte, stark an Körpergewicht verlor, beim Gehen hin- und herschwankte und schließlich dem Verenden nahe war. Als aber der Milch täglich 1 g Ferratin zugesetzt wurde, fraß der Hund sie mit großem Appetit und erholte sich binnen 14 Tagen unter Zunahme des Körpergewichts derartig, daß er so kräftig und lebhaft wurde wie vor Beginn des Versuchs.

Bei der **Anwendung des Ferratins an Kranken** hat sich, abgesehen von der Versorgung des Organismus mit Eisen in chlorotischen und anämischen Zuständen, als regelmäßige Folge der günstigen Wirkungen des Mittels auf die Verdauungsorgane eine auffällige Besserung des Appetits ergeben, gerade so wie bei dem eben erwähnten Hunde. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht bloß um eine locale, z. B. adstringierende Wirkung, sondern um einen eigenartigen nutritiven Einfluß des Ferratins auf das Gewebe des Verdauungskanal.

Es läßt sich ein eisenreicheres Ferratin darstellen, dessen Natriumverbindung in Wasser völlig klar löslich ist, und dauernd löslich bleibt, namentlich leicht und rasch in warmem Wasser. Solche Lösungen eignen sich ganz besonders als Zusatz zur Milch bei der Kinderernährung, als auch in allen anderen Fällen, in denen es bequem ist, das Eisenpräparat als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken anzuwenden.

Wenn die **gewöhnlichen Eisenpräparate**, mit Einschluß der beliebten Blandschen Pillen und des Liquor ferri albuminati, in manchen Fällen von Chlorose vielleicht nicht ohne Einfluß auf die Blutbildung sind, so hängt das nicht von ihrer Resorption, sondern lediglich von ihrem localen Verhalten im Magen und Darmkanal ab. Zunächst ist die schon von Kletzinsky ausgesprochene und später von Bunge vertretene Ansicht durchaus nicht von der Hand zu weisen, daß die gewöhnlichen Eisenpräparate eine vollständigere Resorption des Nahrungsmittleisens vermitteln, indem sie den Schwefelwasserstoff im Darm binden und jene vor der Zersetzung durch denselben schützen. Dafür spricht auch die Beobachtung von Bunge und Abderhalden¹⁾, daß das Eisen in „anorganischer“ Form als Zusatz zu einer eisenreicheren Nahrung (Milch) eine größere Wirkung entfaltet, als wenn es dem eisenärmeren Reis beigegeben wird.

Auch die gelindesten Grade der Ätzung, Reizung und Adstringierung, welche diese Eisenpräparate an der Magenschleimhaut hervorrufen, können zuweilen indirekt einen günstigen Einfluß auf die Ernährung ausüben, indem sie wie andere ähnlich wirkende Mittel, z. B. die Gewürze, zur Besserung von Verdauungsstörungen und anderer kleinerer Leiden der Magenschleimhaut beitragen. Darauf beruht es vielleicht zum Teil, daß manche Praktiker gerade die am stärksten ätzenden Eisenpräparate, z. B. den Liquor ferri oxychlorati, vor den weniger ätzenden bevorzugen. Doch kann die Anwendung solcher Präparate auch die Bedeutung haben, daß sie durch Ätzung die Resorption erst ermöglichen. Wenn aber die Stärke dieser localen Wirkung nicht richtig getroffen wird, was häufig vorkommt, oder wenn die Anwendung zu lange dauert, so ist die Schädigung der Magen- und häufig auch der Darmfunktionen

1) Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. **39**, 518. 1900.

die unausbleibliche Folge davon. Eine sichere Handhabung gestatten diese Mittel nicht.

Die **pharmakologischen Ionenwirkungen** des Eisens, die in physiologischer und therapeutischer Beziehung keine Bedeutung haben, kommen den vorstehend mitgeteilten Tatsachen entsprechend nur zustande, wenn dissociirbare Eisenverbindungen unter die Haut oder direkt in das Blut eingespritzt werden. Daß unter diesen Bedingungen auch dieses Metall sehr giftig ist, so daß schon sehr kleine Gaben ausreichend sind, um die ersten Vergiftungserscheinungen eintreten zu lassen, ist oben (S. 526 u. 527) bereits angegeben. Eine tödliche Vergiftung bringt es in Gaben von 20—50 mg pro kg Körpergewicht hervor, wenn seine schwach alkalisch reagierenden Doppelverbindungen in das Blut eingespritzt werden (H. Meyer und Williams¹⁾).

An Hunden treten zuerst Erbrechen und einfache oder blutige Durchfälle auf, und es stellen sich Störungen der willkürlichen Bewegungen ein, die von einer Lähmung des Centralnervensystems abhängig sind. Den Darmerscheinungen geht starkes Sinken des Blutdrucks voraus, so daß sie wahrscheinlich die gleiche Genese haben, wie jene bei der Arsenik- und Antimonvergiftung. Die Blutungen deuten auf eine Wirkung auf die Capillaren hin. Unter zunehmender Schwäche gehen die Tiere schließlich an allgemeiner Lähmung zugrunde. Vor dem Tode kommt es an Kaninchen zu kurz dauernden Krämpfen. Bei langsamem Verlauf einer solchen Vergiftung entwickelt sich außerdem parenchymatöse Nephritis. Wie nach anderen Mitteln, welche einige Zeit vor dem Tode die Circulation unter starker Erniedrigung des Blutdrucks beeinträchtigen, ist auch bei der Eisenvergiftung die Menge der Blutkohlensäure zuletzt auf einen äußerst geringen Betrag herabgesetzt, die Menge der Blutalkalien demnach vermindert (vergl. oben S. 478 u. 479).

An Fröschen erfolgt nach kurz dauernder, geringer Erregung allgemeine Lähmung des Centralnervensystems, ohne daß Herz und Muskeln direkt von einer Wirkung betroffen werden.

Alle diese Wirkungen bleiben, wie erwähnt, vollständig aus, wenn das Eisen statt in das Blut oder unter die Haut in

1) Meyer u. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 70. 1880.

den Magen eingeführt wird. Größere Mengen verursachen an der Schleimhaut des letzteren und des Darms eine toxische Ätzung. An Menschen hat man den Tod unter den localen und allgemeinen Erscheinungen einer Gastroenteritis nach 4—8 g Eisenchlorid eintreten sehen (Béranger-Féraud und Porte, 1879).

Von dem in Form von Salzen in das Blut gelangten Eisen gehen nur 2—5% in den Harn über (Jacobj¹⁾).

Reichlichere Mengen fanden Buchheim und Mayer²⁾ in den Fäces wieder, als sie Eisensalze in das Blut injicierten. Daß im Darm unter solchen Bedingungen Schwefeleisen auftritt, ist seitdem von verschiedenen Seiten bestätigt worden. Für die Ausscheidung in den Magen und Darmkanal spricht auch das analoge Verhalten des Mangans, welches an Kaninchen in dem Inhalt und den Wandungen dieser Organe in ansehnlichen Mengen enthalten ist, wenn es unter die Haut oder direkt in das Blut gespritzt wird. Wenn dagegen unter Vermeidung jeglicher Ätzung die Manganverbindung innerlich gegeben wird, so lassen sich in der gut abgespülten Magen- und Darmwand kaum Spuren des Metalls nachweisen, während alle übrigen Organe völlig manganfrei sind.²⁾ Für das Eisen gilt wohl das gleiche Verhalten. Doch wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection von Eisensalzen in das Blut nur ein kleiner Teil ausgeschieden, der größte wahrscheinlich in der Leber abgelagert; in welcher Form das geschieht, läßt sich vorläufig noch nicht übersehen.

Die Angaben über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle nach den hier in Rede stehenden Applicationsweisen sind noch sehr schwankende. Buchheim und Mayer fanden den Eisengehalt derselben vermehrt, Hamburger (1878), Novi (1889) und Jacobj (1891) unverändert.

Die angeblichen Veränderungen des Stoffwechsels, die beim Gebrauch der gewöhnlichen Eisensalze eintreten und in einer vermehrten Harnstoff- oder Stickstoffausscheidung bestehen sollen (Pokrowski, 1861; Rabuteau, 1878) sind auf alle anderen Ursachen zurückzuführen, nur

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 28. 256. 1891.

2) Mayer, De ratione qua ferrum mutetur in corpore. Diss. Dorpat 1850.

3) Vergl. J. Cahn, Üb. die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 18. 129. 1884. Literatur.

nicht auf eine allgemeine Eisenwirkung. Ähnlich verhält es sich mit der beim Eisengebrauch gefürchteten „Aufregung des Gefäßsystems“ und der zuweilen, wie nach dem Mißbrauch von Säuren, eintretenden Neigung zu Blutungen. Die Annahme, daß diesen Erscheinungen unter anderem eine Steigerung des Blutdrucks zugrunde liegt, ist eine völlig willkürliche.

Dagegen können die localen Veränderungen, welche die Eisenverbindungen infolge einer Ätzung und Adstringierung an der Magenschleimhaut hervorrufen, indirekt auch einen erheblichen Einfluß auf die Ernährung ausüben, indem sie je nach der Stärke und Dauer der Einwirkung das eine Mal die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge beeinträchtigen und die allgemeine Ernährung stören, das andere Mal, wie bereits oben erwähnt, auch für diese nützlich werden.

Als **local wirkendes Eisenmittel** kommt hauptsächlich das Eisenchlorid in Betracht. Es dient als ein energisches blutstillendes Mittel bei oberflächlichen Blutungen, bei denen eine Unterbindung der Gefäße nicht ausführbar ist. Es verdankt diese Anwendung seiner Eigenschaft, frisches, nicht defibriertes Blut mit Leichtigkeit zum Gerinnen zu bringen, wobei die Säure und das Metalloxyd gleichzeitig mitwirken. Man muß aber nicht glauben, weil es Magenblutungen zu stillen vermag, mit ihm auch Blutungen im unteren Teil des Darms mit Erfolg behandeln zu können; denn dahin gelangt es gar nicht, sondern wird schon vorher in Eisenoxydalbuminat und Schwefeleisen umgewandelt, die selbstverständlich in dieser Beziehung ganz unwirksam sind. In früherer Zeit hat man der Application des Eisenchlorids in den Magen sogar einen Einfluß auf die Blutungen innerer Organe, z. B. des Uterus, zugeschrieben.

a) Unorganische Eisensalze und metallisches Eisen.

1. **Liquor ferri sesquichlorati**, Eisenchloridlösung. Enthält 10% Eisen = 29% FeCl_3 .

2. **Ferrum sesquichloratum**, Eisenchlorid; gelbe kristallinische, zerfließliche Masse.

3. **Liquor ferri oxychlorati**, Eisenoxychloridlösung. Eisenoxydhydrat in wenig Salzsäure gelöst, 3,5% Eisen enthaltend; basischer als das Eisenchlorid.

4. **Tinctura ferri chlorati aetherea**. Eisenchloridlösung 1, Äther 2, Weingeist 7; enthält 1% Eisen.

5. **Ammonium chloratum ferratum**, Eisensalmiak; rotgelbes, 2,5% Eisen enthaltendes Pulver.

6. **L u o r Ferri jodati**, Eisenjodürlösung; enthält 50% Eisenjodür.

7. *Sirupus ferri jodati*, eisenjodürhaltiger Zuckersirup. Er enthält 5% Eisenjodür.

8. *Ferrum sulfuricum*, $\text{FeSO}_4 + 7\text{H}_2\text{O}$, Ferrosulfat, schwefelsaures Eisenoxydul; in 1,8 Wasser löslich. Mit Kaliumcarbonat und Magnesia zur Herstellung der Blandschen Pillen. Gaben 0,05–0,2.

9. *Ferrum sulfuricum siccum*, entwässertes Ferrosulfat.

10. *Pilulae ferri carbonici Blandii*, Blandsche Pillen. Aus trockenem Ferrosulfat, Kaliumcarbonat, Magnesia, Zucker und Glycerin dargestellt. Sie wirken wie Eisenchlorid, da ihr Ferrocarbonat im Magen in letzteres umgewandelt wird.

11. *Ferrum sulfuricum crudum*, Eisenvitriol. Desinfectionsmittel (vergl. oben S. 501 u. 502).

12. *Ferrum pulveratum*, gepulvertes Eisen. Gaben 0,1–0,5.

13. *Ferrum reductum*, reduciertes Eisen. Gaben 0,05–0,3. Das feinverteilte metallische Eisen ist im sauren Magensaft löslich und wirkt deshalb ätzend wie die Eisensalze.

b) Eisensalze mit organischen Säuren.

14. *Ferrum lacticum*, Ferrolactat, milchsaures Eisenoxydul. Grünlichweiße Krusten, in 40 Wasser löslich. Gaben 0,05–0,3.

15. *Ferrum citricum oxydatum*, Ferricitrat. Rubinrote Blättchen, 19–20 % Eisen enthaltend. Gaben 0,1–0,3.

16. *Extractum ferri pomati*, eisenhaltiges Äpfel-extract. Aus gepulvertem Eisen und sauren Äpfeln durch Abpressen der Flüssigkeit und Eindampfen hergestellt. Gaben 0,2–0,5.

17. *Tinctura ferri pomati*, Eisentinctur. Eisenhaltiges Äpfel-extract 1, Zimmetwasser 9, filtriert. Gaben 20–50 Tropfen.

c) Eisensaccharate.

18. *Ferrum oxydatum saccharatum*, Eisenzucker. Aus Eisenchlorid mit Hilfe von Natriumcarbonat, Natronlauge und Zucker dargestellt; enthält 3% Eisen. Gaben 1,5–3,0.

19. *Sirupus ferri oxydati*, Eisenzucker-Sirup. Eisenzucker, Wasser und Sirup je 1 Teil. Gaben teelöffelweise.

20. *Ferrum carbonicum saccharatum*, Ferrocarbonatzucker. Aus Ferrosulfat mit Hilfe von Natriumcarbonat; mit 10% Eisen. Gaben 0,5–1,5.

d) Eisenalbuminsäure.

21. *Ferratinum*, Ferratin, Eisenalbuminsäure. In Wasser unlösliches, in Alkalien lösliches, braunes Pulver. Die ammoniakalische Lösung soll auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Schwefelammoniumlösung nicht sofort eine dunkle Färbung annehmen, sondern erst nach 3–5 Minuten. Gaben 0,5–1,0, 2–3 mal täglich; ohne jeden Zusatz in Pulverform.

22. **Natrium ferratinicum**, Natrium-Ferratin; in Wasser teilweise lösliche Natriumverbindung des Ferratins. Rotbraunes Pulver. Gaben 0,5, 2—3 mal täglich; bei Kindern 0,1—0,5.

Natrium ferratinicum solubile, lösliches Natrium-Ferratin. Braunes, lockeres, in Wasser klar lösliches Pulver; enthält 11—12 % Eisen. Eignet sich besonders als Zusatz zur Milch. Gaben 0,2—0,3, 2 mal täglich; bei Kindern 0,1—0,2.

e) Eisenalbuminat, salzartige Eiweißeisenverbindung.

23. **Liquor ferri albuminati**, Eisenalbuminatlösung. Bräunliche, alkalisch reagierende Flüssigkeit; 0,4 % Eisen enthaltend. Gaben 10,0—15,0.

11. Gruppe des Platins und Nickels.

Platin, Gold, Nickel, Kobalt und Mangan können vorläufig zu einer Gruppe vereinigt werden, bis weitere, namentlich vergleichende Untersuchungen ihre Stellung im pharmakologischen System näher begründet haben werden. Sie schließen sich in bezug auf ihre Wirkungen auf den Magen- und Darmkanal dem Arsen und Eisen an, haben aber nicht die biologische Bedeutung des letzteren. Die Salze des Nickels, Kobalts und Mangans werden von der unversehrten Magen- und Darmschleimhaut ebensowenig resorbiert, wie die des Eisens.

Diese Metalle wirken nach der Resorption in Form ihrer elementaren Kationen.

Das **Platin**¹⁾, das zweckmäßig in Form des Natriumplatinchlorids zu den Versuchen in Anwendung kommt, verursacht an Fröschen mit zunehmender allgemeiner Lähmung krampfartige Zuckungen und selbst Convulsionen, Wirkungen, die denen des Digitalisins gleichen, welches zur Pikrotoxingruppe gehört und erst Lähmung und dann Krämpfe hervorruft (vergl. oben S. 286).

Beim Eintritt des Todes lassen die Muskeln und das Herz keine nennenswerten Veränderungen erkennen.

An Hunden ist hauptsächlich der Darmkanal der Sitz der Platinwirkung. Es stellt sich erst Erbrechen ein, dann folgen Durchfälle, mit denen auch Blut entleert wird. Der Blutdruck sinkt kontinuierlich und läßt sich schließlich an curarisierten Tieren mit durchschnittenen Vagi durch Halsmark-

1) Kebler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 9, 137. 1878.

reizung nicht wieder in die Höhe bringen. Die Ursache dieser Erscheinungen ist daher, wie beim Arsen, in einer direkten Lähmung der Gefäßwandung, wahrscheinlich ebenfalls der Capillaren, zu suchen. Nach dem Tode, der nach kleineren Gaben erst in 3—4 Tagen erfolgt, erscheint die Darmschleimhaut hyperämisch, gelockert und mit Blutaustretungen bedeckt. Ob an Hunden auch eine direkte Wirkung auf das Centralnervensystem zustande kommt oder ob alle Erscheinungen seitens des letzteren, die in Apathie, großer Schwäche und schließlich in völliger Bewußtlosigkeit bestehen, von den Veränderungen des Kreislaufs abhängen, ist nicht sicher zu entscheiden.

Bei Kaninchen kommt es nur zu unblutigen, aber reichlichen Durchfällen, und an der Todesursache ist augenscheinlich eine direkte Lähmung des Centralnervensystems beteiligt. Dafür spricht auch das Auftreten krampfhafter Zuckungen kurz vor dem Tode.

Die kleinsten tödlichen Gaben betragen bei der Einspritzung in das Blut für 1 kg Körpergewicht an Hunden 5—6 mg, bei Kaninchen nicht unter 11 mg Platin.

Es könnte vielleicht wegen der Wirkung des Platins auf die Gefäße seine Anwendung an Stelle des Arsens bei Ernährungsstörungen in Frage kommen.

Die zahlreichen Platinammoniak- und Platinammoniumbasen¹⁾ bewirken einerseits mehr oder weniger leicht Erregungszustände derselben Funktionsgebiete des Centralnervensystems wie das Ammoniak und andererseits curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven wie andere Ammoniumbasen.

Ein besonderes Interesse beansprucht das **Platamonodiammonium**, dessen Salze an Kaninchen typische epileptische Anfälle hervorrufen. Nach der subcutanen Einspritzung von 20—50 mg des Chlorids, $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$, stellen sich zunächst allgemeine Aufregung, Unruhe und Zwangsbewegungen ein, die aber zuweilen nur wenige Minuten dauern oder auch ganz fehlen können. Dann stürzen die Tiere, etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Einverleibung des Giftes, ganz plötzlich, zuweilen während des Fressens, mit einem Reflexschrei bewußtlos zusammen, und es folgen die heftigsten convulsivischen Krämpfe, die in wenigen Minuten mit tiefem Schlaf oder eigentlich mit tiefer Narkose endigen, da in diesem Zustande auch die Reflexbewegungen aufgehoben sind. Die Anfälle wiederholen sich in Pausen von durchschnittlich

1) F. Hofmeister, Über d. physiol. Wirkung der Platinbasen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 16. 393. 1883.

20 Minuten. Während der Pausen zeigen die Tiere durchaus nichts Krankhaftes und erholen sich nach kleinen Gaben vollständig. Es handelt sich also hier nicht bloß um epileptiforme Krämpfe, sondern um richtige epileptische Anfälle, die wahrscheinlich ihren Ausgang nicht von den Funktionsgebieten des verlängerten Marks, wie die epileptiformen Krämpfe, sondern von dem Großgehirn nehmen.

Eingehendere Untersuchungen über die Wirkungen des Goldes auf die Capillaren hat Heubner¹⁾ mit dem Goldsalz $\text{Au Na Cl}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ ausgeführt, welches 49,54% Gold enthält und sich für solche Versuche gut eignet.

Die tödlichen Gaben betragen, auf metallisches Gold berechnet, für Kaninchen 7 mg, für Hunde 20 mg pro kg Körpergewicht. Es tritt Sinken des Blutdrucks, Atemstillstand und dann Herzlähmung ein. Bei der Sektion zeigt der Darm Hyperämie und Blutaustretungen, wie bei der Sepsisvergiftung (vergl. oben S. 207), zuweilen enthält auch die Bauchhöhle Blutergüsse. In den Lungen, der Leber und den Nieren finden sich ebenfalls Hyperämie und Blutaustretungen in die Gewebe. Während die Capillaren und Venen stark erweitert sind, erscheinen die kleinen Arterien zusammengezogen, meist ohne Lumen.

Besonders eigenartig gestalten sich die Veränderungen und Erscheinungen an den Capillaren des Froschmesenteriums. Während der Einspritzung von 0,5 ccm einer Goldsalzlösung, entsprechend 0,25 mg Gold, in eine Unterschenkelvene ist keine Veränderung an den Gefäßen wahrzunehmen, nach $\frac{1}{2}$ —1 Minute aber öffnen sich plötzlich massenhaft neue Capillaren, so daß das Netz der letzteren 3—4 mal so dicht erscheint als vorher. Wenige Minuten darauf erfolgt Herzstillstand. Das Gold bewirkt also eine völlige Erschlaffung der contractilen Elemente in der Capillarwandung.

Wenn die Einspritzung des Goldsalzes in das Blut von Hunden nicht rasch, sondern allmählich, etwa im Laufe einer halben Stunde erfolgt, so kann weit mehr Goldsalz einverleibt werden, als die tödliche Vergiftung erfordert, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. In solchen Fällen treten Mattigkeit, Erbrechen, Kotentleerung mit und ohne Blutbeimischung und Eiweiß im Harn auf. Bei Tieren, welche nach dieser Art

1) Heubner, Über d. Vergiftung der Blutcapillaren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 56. 370. 1907.

der Vergiftung später sterben oder getötet werden, finden sich in den Nieren und Lungen tiefgehende Folgen der Veränderung der Capillaren, ohne daß diese jetzt erschlafft erscheinen. Die Nieren zeigen das Bild der „Metallniere“: Hyperämie, Degeneration der Epithelien, Fettsäulen in den Kanälchen; die Lungen befinden sich im Zustand der Hepatisation und enthalten hyaline Massen in den Bronchien.

Bemerkenswert ist, daß in den Geweben kein reduziertes Gold wahrnehmbar ist, auch nicht in Form der Violett-färbung, während es sich auf chemischem Wege nach wiederholter Injection kleinerer Mengen in allen untersuchten Geweben nachweisen ließ. Damit steht in Einklang, daß in einer glykosehaltigen Flüssigkeit eine Reduction von Gold nicht statt findet, solange lebende Hefe zugegen ist.

Das Goldsalz tötet in einer Concentration von 1:800 bis 1:10000 verschiedene Bakterienkulturen in 2 Stunden (Behring, 1894; Paul und Krönig, 1896).

Das **Nickel** wirkt wie das Eisen sowohl auf den Magen und Darmkanal als auch auf das Centralnervensystem.

Anderson Stuart¹⁾ wandte das Nickel in Form des nicht ätzenden citronensauren Oxydul-Natriums an. Für Versuche an Fröschen ist diese Verbindung weniger geeignet, weil die Citronensäure als Natriumsalz in Gaben von 30–40 mg an diesen Tieren Krämpfe und Lähmung verursacht, und schon bei 8 mg Wirkungen beobachtet werden.²⁾ Nach kleineren Gaben dieser Verbindung, entsprechend 4–5 mg NiO, sowie in den Versuchen von Coppola³⁾ mit Gaben von 30 und 50 mg Nickelchlorid blieben die Krämpfe aus. Sie treten niemals auf, wenn die Gaben des citronensauren Doppelsalzes unterhalb der für die Citronensäure wirksamen Grenzen bleiben (Wohlwill).

Kaninchen, Katzen und Hunde gehen nach der Einspritzung der kleinsten tödlichen Gaben, die 8–10 mg NiO pro kg Körpergewicht betragen, meist erst in einigen Tagen zugrunde. Nur nach großen Gaben erfolgt der Tod unter Krämpfen und allgemeiner Lähmung und Herzstillstand in wenigen Stunden. Bei langsamem Verlauf treten an Hunden

1) Anderson Stuart, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **18**, 151. 1884; Journ. of Anat. and Physiol. Oct. 1882.

2) Wohlwill, Üb. d. Wirkungen der Metalle der Nickelgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**, 403. 1907.

3) Coppola, Sull'azione fisiologica del nichel e del cobalto. Lo Sperimentale. April 1884 u. Jan. 1886.

Erbrechen, andauernde Durchfälle, oft mit Entleerung seröser, nicht blutiger Flüssigkeit auf, mit fortschreitender Vergiftung Sinken des Blutdrucks. In den entleerten Massen findet sich Nickel. Auch eine Stomatitis mit gangränösem Charakter kann sich entwickeln. In einem der Versuche von Anderson Stuart erfolgte der Tod eines 9,5 kg schweren Hundes nach einmaliger subcutaner Einspritzung von 0,72 g NiO erst am 18. Tage, nachdem die erwähnten Magen- und Darmerscheinungen vorausgegangen und unmittelbar vor dem Tode heftige convulsivische und tetanische Krämpfe aufgetreten waren.

Ähnlich gestalten sich die Vergiftungserscheinungen an Katzen und Kaninchen, an letzteren natürlich ohne Erbrechen.

Nach dem Tode finden sich in allen Versuchen an der Schleimhaut des Verdauungskanaals Lockerung oder Abstoßung der Epithelien sowie diffuse Capillarhyperämie, auch Blutaustritten, am Dünndarm Schwellung der Plaques und strotzende Füllung der Zottencapillaren, auch kommt Membranbildung wie bei der Arsenikvergiftung vor. Hyperämien und Ekchymosen fehlen auch in anderen Organen nicht.

Das Kohlenoxydnickel, Ni(CO)_4 , ist eine bei 43° siedende Flüssigkeit, welche Kaninchen in Gaben von 0,1–0,2 g bei subcutaner Einspritzung in einigen Stunden unter den Erscheinungen centraler Lähmung tötet. Magen und Darmkanal zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Es wird schon an den Applicationsstellen unter Abspaltung von Kohlenoxyd zerlegt, ebenso zum Teil wenigstens in den Lungen bei der Einatmung seiner Dämpfe (Vahlen¹⁾).

Die Benutzung von Kochgeschirren aus Nickel ist anscheinend unschädlich, trotzdem die Speisen nickelhaltig werden können. Daß auch dieses Metall nicht resorbiert wird, ist bereits oben erwähnt.

Die Wirkungen des **Kobalts**²⁾ stimmen mit denen des Nickels fast vollständig überein, nur sind die kleinsten tödlichen Gaben um $\frac{1}{3}$ höher als beim Nickel.

1) Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 117. 1902. Literatur.

2) Anderson Stuart a. a. O.; Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 4. 1904.

Unter den Kobaltammoniakverbindungen zeichnet sich das **Kobalthexammin** durch seine eigenartigen, einstweilen einzig dastehenden Wirkungen auf die peripheren motorischen Nervenstämmе aus¹⁾.

An Fröschen lähmt das Chlorid, $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$, in Gaben von 10 mg für 50 g Körpergewicht die Endplatten der motorischen Nerven so vollständig wie das Curarin. Nach Gaben von 0,5—1,0 mg, die keine oder nur eine unvollständige Curarinwirkung hervorbringen, treten nach einigen Stunden an allen quergestreiften Muskeln Zuckungen auf, am heftigsten an den Extremitäten. Auch bei eintretender Erholung der vollständig durch Curarinwirkung gelähmten Tiere stellen sich diese Muskelzuckungen ein, deren Ursache keine centrale ist, sondern in einer Erregung der motorischen Nervenstämmе selbst besteht, nicht aber ihrer Endigungen im Muskel, wie es das Guanidin tut, denn die Zuckungen am Unterschenkel bleiben nicht aus, wenn vor der Vergiftung die Nervenstämmе des einen Beins am Plexus lumbo-sacralis vom Centralnervensystem abgetrennt und, nach Unterbindung der Gefäße dicht oberhalb des Knies, die Weichteile des Unterschenkels bis auf den Nerv durchschnitten werden, so daß das Gift an diesem Bein nur mit dem Nervus ischiadicus oberhalb des Knies in Berührung kommen kann.

In dem Kobalthexammin können ein oder zwei NH_3 -Gruppen durch je ein oder zwei andere Atomgruppen oder Atome, wie Cl, H_2O , C_2O_3 , NO_2 , ersetzt werden. Diese Verbindungen wirken nicht auf die Stämmе der motorischen Nerven.²⁾

Das **Mangan**³⁾ findet sich häufig in kleinen Mengen in pflanzlichen und tierischen Geweben, anscheinend als zufälliger Bestandteil ohne biologische Bedeutung, im Gegensatz zum Eisen. Man hat es auch wie das Eisen bei Blutarmut und dyskrasischen Krankheiten anzuwenden versucht, aber ohne nachweisbaren Nutzen.

Wegen Anwendung des citronensauren Manganoxydul-Natriums ergibt sich für die Beurteilung der Wirkungen an Fröschen die gleiche Unsicherheit wie beim Nickel. Es scheint aber, daß das Mangan an diesen Tieren Lähmung des Centralnervensystems ohne Krämpfe und Herzstillstand durch Lähmung der motorischen Herznerven bewirkt.

Daß das Mangan von der unversehrten Magen- und Darm-schleimhaut nicht resorbiert wird, ist oben (S. 538) beim Eisen

1) Bock, Üb. d. Wirkung des Hexaminkobaltchlorids auf die motorischen Nerven. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 30. 1904.

2) Bock, Über d. Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf d. tier. Organism. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 1. 1904.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 361. 1883.

näher begründet. Bei der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut stellen sich bei Hunden und Katzen anhaltendes Erbrechen und Durchfall ein und der Tod erfolgt unter Abschwächung aller Funktionen des Centralnervensystems ohne Krämpfe. Bei rasch eintretender Wirkung nach der Einspritzung größerer Gaben in das Blut oder unter die Haut gehen alle Tierarten innerhalb weniger Stunden unter convulsivischen Krämpfen zugrunde, die wahrscheinlich von der Beeinträchtigung des Kreislaufs durch Lähmung der Gefäße abhängen, während das Herz erst später gelähmt wird. Wie bei anderen Metallvergiftungen (vergl. oben S. 503) fehlt auch hier die Erkrankung der Nieren nicht.

Die kleinsten tödlichen Gaben, nach welchen der Tod erst nach 1—3 Tagen eintritt, betragen pro kg Körpergewicht für Hunde 6—8 mg, für Kaninchen 12—14 mg.

12. Gruppe des Silbers.

Die Silberverbindungen sind bei ihrer Anwendung in der Therapie lediglich als **local wirkende Mittel** zu betrachten, obgleich sie in nicht ätzender Form, z. B. als Lösungen von Chlorsilber in unterschwefligsaurem Natrium, unter die Haut oder in das Blut gebracht sehr giftig sind.

Das salpetersaure Silber verursacht, wie oben (S. 500) bereits auseinandergesetzt ist, zunächst eine heftige, aber oberflächliche Ätzung und Zerstörung der Gewebe, auf die eine ebenso starke Adstringierung folgt. Die Indicationen für seine Anwendung ergeben sich auf Grund dieses Verhaltens von selbst. Das Mittel ist in allen Fällen am Platze, in denen bei oberflächlichen, chronischen Entzündungen die Gewebe bereits so weit verändert sind, daß ihre Restitution nicht mehr möglich erscheint. Hier kommt es darauf an, die kranken Teile durch Zerstörung zu entfernen und in den noch lebensfähigen Geweben die Ernährungsvorgänge entweder durch die Reizung anzuregen oder durch die Adstringierung zu mäßigen.

Nach den Untersuchungen von Bogoslawski (1869), Ball (1865), Rouget (1873), Curci (1875), Jacobi¹⁾ und Gaetgens²⁾

1) Jacobi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **8**. 198. 1877. Literatur.

2) Gaetgens, Über d. Wirkungen des Silbers auf die Atmung und den Kreislauf. Gießen 1890.

scheinen die **nach der Einführung in das Blut von den elementaren Kationen abhängigen Wirkungen** vorwiegend in einer Lähmung des Centralnervensystems zu bestehen, von der in erster Linie die hintere Körperhälfte betroffen wird, so daß die Tiere die Hinterbeine nachschleppen (Ball). Auffallend ist das Auftreten einer profusen Sekretion der Bronchialschleimhaut (Orfila; Ball; Rouget), besonders an Katzen (Gaehtgens). Die Tiere gehen zuweilen unter Convulsionen an Insufficienz der Atmung zugrunde. Lösungen von Chlorsilber in Natriumthiosulfat in das Blut injiziert töten bei einer Gabe von 0,02 Silber Kaninchen in wenigen Minuten. Aber schon nach 0,01 g Silber tritt Dyspnoe auf und die Respiration kommt durch Lähmung der Innervationscentren zum Stillstand (Gaehtgens). Der Blutdruck wird erst gesteigert und dann herabgesetzt infolge einer anfänglichen Erregung und darauffolgenden Lähmung der centralen Ursprünge der Gefäßnerven (Gaehtgens). An Fröschen stellen sich vor der allgemeinen Lähmung Krämpfe ein, es treten Muskelzuckungen auf, und das Herz kommt in Diastole zum Stillstand (Curci).

Nach der Einspritzung tödlicher Gaben einer Lösung von Chlorsilber in Natriumthiosulfat in das Blut von Kaninchen sahen Heubner und Tölken³⁾ die gleichen hyperämischen Erscheinungen im Darmkanal auftreten, wie bei der acuten Goldsalzvergiftung (vergl. oben S. 543).

Daß die **Silberverbindungen auch aus dem Magen- und Darmkanal** wenigstens in kleinen Mengen **resorbiert** werden, beweisen die an Menschen nach längerem Gebrauch von Silbernitrat vielfach beobachteten und auch an Tieren unter ähnlichen Bedingungen experimentell erzeugten Ablagerungen von fein verteiltem metallischem Silber in der Haut und in zahlreichen inneren Organen. Infolgedessen zeigen diese Teile die unter dem Namen Argyrie bekannte dunkle Färbung.

An der Haut finden sich die Silberkörnchen in der oberen Schicht des Coriums (Frommann²⁾; Riemer³⁾), in den Schweißdrüsen und den glatten Muskelfasern (Riemer). An Tieren, und zwar speciell an

1) Heubner u. Tölken, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 392. 1907.

2) Frommann, Virchows Arch. **17**. 135. 1859.

3) Riemer, Arch. d. Heilk. **16**. 296 u. 385. 1875; **17**. 330. 1876.

Ratten (Huet¹⁾) und an Hunden (Ball und Charcot²⁾), bleibt die Hautfärbung aus.

Im Darmkanal ist das Metall in dem Gewebe der Schleimhaut, besonders aber in den Zotten des Dünndarms abgelagert. Die Epithelien sind allenthalben, auch an der Haut, völlig frei. An den übrigen Organen zeichnen sich die folgenden Teile durch reichliche Ablagerungen aus: die Mesenterialdrüsen, die Plexus chorioidei des Gehirns (Frommann, Riemer), die Gelenkzotten (Riemer), an Ratten der Duodenalteil des Mesenteriums (Huet), die Intima der Aorta (Riemer), die Leber und die Nieren. In der Leber durchsetzen reichliche Silberausscheidungen die Wandungen der feineren Pfortaderäste und der kleineren Lebervenen (Frommann), die Umgebung der Gallengänge und Arterien sowie auch die Grundsubstanz des Bindegewebes zwischen den Acini (Riemer). In den Nieren sind die Glomeruli der hauptsächlichste Sitz der Ablagerungen, auch an Ratten. Doch fehlen sie auch in den Pyramiden und besonders an den Papillen nicht und sind hier an und zwischen den Wandungen der geraden Harnkanälchen eingebettet (Frommann, Riemer, Huet). In der Substanz des Gehirns und Rückenmarks fand sich keine Silberablagerung (Riemer). Bei der Injection von Silberlösungen in das Blut hat man auch eine Schwarzfärbung der Leukocyten beobachtet (Kobert und Samojloff, 1893).

Die Resorption des Silbers vom Magen aus erfolgt jedenfalls nur sehr langsam. Silberwirkungen, die bei dieser Applicationsweise entstehen, sind an Menschen nicht bekannt. Auch zwei Ratten, die länger als ein Jahr täglich 5—6 mg Silbernitrat erhielten, zeigten keinerlei Störungen ihres Befindens und die Nieren keine Zeichen von Nephritis (Huet). Dagegen traten an Kaninchen nach 40—50 Tage lang fortgesetzter Fütterung mit insgesamt 2—3 g unterschwefligsaurem Silbernatrrium, entsprechend 0,8—1,2 Silber, und von 4 g Silberpepton Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten auf (Bogoslawski³⁾). Bei der Anwendung des salpetersauren Silbers unter ähnlichen Bedingungen gingen die Kaninchen unter Abmagerung zugrunde, anscheinend infolge verminderter Nahrungsaufnahme, und neben Verfettungen in verschiedenen Organen fanden sich in den Nieren trübe Schwellung Verfettung und Zerfall von Epithelien der Harnkanälchen (v. Rózsahégzi⁴⁾).

1) Huet, Journ. d. l'Anat. et de la Physiol. **9**. 408. 1873.

2) Ball u. Charcot, Gaz. méd. de Paris. 1865. 620.

3) Bogoslawski, Virchows Arch. **46**. 409. 1869.

4) v. Rózsahégzi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **9**. 289. 1878.

Über das Auftreten von Silber im Harn nach innerlichem Gebrauch seiner Präparate sind die Angaben geteilt. Abgesehen von einigen älteren positiven Resultaten wollen in späterer Zeit Mayençon und Bergeret (1873) es auf elektrolytischem Wege nachgewiesen haben. Jacobi¹⁾ dagegen konnte das Metall im Harn von Kaninchen selbst nach längere Zeit fortgesetzter subcutaner Application nicht finden.

Der Grund der geringen Wirksamkeit der Silberverbindungen bei arzneilichem Gebrauch oder bei Fütterung an Tieren ist hauptsächlich darin zu suchen, daß die kleinen Mengen, die resorbiert werden, sehr bald nach dem Durchgang durch die Wandungen des Verdauungskanals zum großen Teil zu Metall reduciert und dann abgelagert werden (Jacobi).

Wenn man an Menschen nach dem **innerlichen Gebrauch des salpetersauren Silbers** niemals andere als locale Veränderungen beobachtet hat, so darf man von vornherein auch keine therapeutischen Erfolge erwarten, welche von einer Wirkung auf das Nervensystem abhängen.

Man gebraucht das Silber wohl noch gegenwärtig in verschiedenen Nervenkrankheiten, insbesondere bei Epilepsie und progressiver Rückenmarksparese, früher häufig auch bei Veitstanz, Manie und Hysterie. Dieser Gebrauch, aber in Form des metallischen Silbers, stammt nach Libavius aus den Zeiten der Kabbalah, in denen man annahm, daß sich das Silber zum Morbus cerebri lunaticus wie die Luna zum Cerebrum verhalte.²⁾

Dieses Nervenmittel hat im Laufe der Zeiten wechselnde Schicksale durchzumachen gehabt. Während es von einzelnen Ärzten auf das wärmste empfohlen wurde, verwarfen es andere ebenso entschieden; zeitweilig geriet es sogar ganz in Vergessenheit, um dann später wieder aufzutauchen. Gegenwärtig ist sein Gebrauch als Nervenmittel in Abnahme begriffen, wird aber voraussichtlich, wie es bisher immer geschehen ist, nach einiger Zeit wieder zunehmen.

Ein Teil des resorbierten Silbers wird schon in der Magen- und Darmwand reduciert und auf der Schleimhaut unmittelbar unter der Epithelialschicht in Form schwarzer Körnchen abgelagert. In dieser Weise entsteht eine ausgebreitete Argyrose des Verdauungskanals (Jacobi). Es kann wohl die Frage aufgeworfen werden, ob eine derartige „Versilberung“ des Darms irgend eine Bedeutung in therapeutischer Beziehung hat. Das salpetersaure Silber, welches in so ausgezeichneter Weise zugleich ätzend und adstringierend

1) Jacobi, a. a. O. oben S. 547.

2) Krahmer, Das Silber als Arzneimittel betrachtet. Halle 1845. S. 6.

wirkt (vergl. oben S. 547), findet nicht nur bei Magen-, sondern auch bei chronischen Darmkatarrhen zuweilen mit gutem Erfolg eine ausgedehnte Anwendung. Es ist nicht anzunehmen, daß das Nitrat im unveränderten Zustande in den Darm gelangt und hier eine eigentliche Adstringierung bewirkt, weil es schon im Magen in ein Albuminat oder in Chlorsilber übergeführt werden muß. Indessen läßt sich die Frage nach der Bedeutung einer solchen Versilberung vorläufig noch nicht entscheiden.

Hinsichtlich des colloidalen oder sogenannten löslichen Silbers, das unter dem Namen Collargol in „Lösung“ oder in Salbenform als Antisepticum bei der Wundbehandlung empfohlen wird, gilt das gleiche, was unten (S. 562) über das colloïdale Quecksilber gesagt ist.¹⁾ Ob das Silber überhaupt eine specifisch desinficierende Wirkung hat, ist noch nicht erwiesen.

1. **Argentum nitricum**, Silbernitrat, Höllenstein; in Stäbchenform. Löslich in 0,6 Wasser und 10 Weingeist. Gaben 0,005—0,03!, täglich bis 0,1!

2. **Argentum nitricum cum Kalio nitrico**, Lapis mitigatus. Silbernitrat 1, Kaliumnitrat 2, zusammengeschmolzen und in Stäbchenform gegossen.

13. Gruppe des Quecksilbers.

Das in sauren, neutralen oder alkalischen Flüssigkeiten gelöste Quecksilber ist für jede Art von lebendem Protoplasma, für selbständige Organismen wie für Gewebselemente, ein heftiges Gift. An den Applicationsstellen verursacht es daher außer der typischen Ätzung (vergl. oben S. 496) auch in Form seiner Doppelverbindungen entzündliche Reizung und gangränöses Absterben der Gewebe. Aus dem gleichen Grunde tötet es niedere Organismen und deren Keime und ist deshalb ein kräftiges Antisepticum und Desinfectionsmittel, das gegenwärtig in Form der Sublimatlösungen die ausgedehnteste Anwendung bei der chirurgischen Wundbehandlung findet. Selbst die widerstandsfähigsten Keime, z. B. die Dauersporen des Milzbrandbacillus, werden schon durch verdünnte Lösungen von Quecksilberchlorid in der Regel allerdings erst nach längerer Einwirkung getötet und wenige Centigramm des letzteren genügen, um in einem ganzen Liter flüssigen oder anderen Nährmaterials jede Entwicklung niederer Organismen

1) Die Literatur über das colloïdale Silber bei Schill, Therap. Monatsh. 13. 162 u. 216. 1899.

zu unterdrücken. Nur wenn sich in den zu desinficierenden Massen viel Eiweißstoffe, Ammoniak oder andere stickstoffhaltige Substanzen finden, mit denen das Sublimat unlösliche Verbindungen eingeht, wird seine Wirksamkeit eingeschränkt oder aufgehoben.

Die **Resorption des Quecksilbers** erfolgt in Form seiner löslichen Verbindungen mit eiweißartigen oder anderen stickstoffhaltigen Substanzen. Solche Verbindungen bilden sich an den Applicationsstellen, können aber auch von vornherein zur Anwendung kommen, wenn man eine locale Ätzung möglichst zu vermeiden wünscht (vergl. oben S. 495 u. 503). Für subcutane Injection an Menschen eignen sich alle in alkalischen Flüssigkeiten löslichen Verbindungen des Quecksilberoxyds mit stickstoffhaltigen organischen Stoffen, z. B. mit Peptonen und mit Amiden oder Aminosäuren der Fettreihe, wie Acetamid, Glykoll, Asparagin, Harnstoff u. dergl. mehr.

Wegen des oben (S. 498) erwähnten eigenartigen Verhaltens des Quecksilberoxyds zu den eiweißartigen Substanzen werden auch ganz unlösliche Verbindungen dieses Metalls zur Resorption gebracht. Zu den wichtigsten derselben gehört der Kalomel, welcher weder im Magen in Sublimat noch im Darmkanal in Quecksilberoxydul umgewandelt, sondern einfach von den Eiweißstoffen, allerdings nur zum kleinsten Teil, gelöst wird (Buchheim und v. Oettingen¹⁾). Diese Rolle kann auch das Pepsin übernehmen, ohne daß dabei seine Fermentwirkung in Frage kommt. Selbst im Unterhautzellgewebe erfolgt die Lösung des Kalomels, denn in dem Eiter der Abscesse, die nach seiner subcutanen Injection entstehen, findet sich eine gelöste Quecksilberverbindung (R. Bellini²⁾). Bei dieser Applicationsweise tritt vermehrte Harnabsonderung ein und das Metall ist im Harn nachzuweisen.

Das Quecksilber bringt die charakteristischen Wirkungen auch dann hervor, wenn es in Form der sog. grauen Salbe in die Haut eingerieben wird.

Die Frage, in welcher Weise von der Haut aus die Aufnahme des Quecksilbers erfolgt, ließ sich lange Zeit hindurch nicht mit Sicherheit beantworten. Die Salbe enthält sehr fein verteiltes

1) v. Oettingen, De ratione qua calomelas mutetur in tractu intestinali. Diss. Dorpat 1848.

2) Bellini, Lo sperimentale 1873. 634.

metallisches Quecksilber und daneben in der Regel das Oxydul als fettsaures Salz. Es lag daher die Vermutung nahe, daß nur das letztere durch die Vermittelung der Hautfollikel in den Organismus übergeht. Aber dieser Annahme schien die Tatsache zu widersprechen, daß die Quecksilberwirkungen auch nach dem Einreiben der aus chemisch reinem oxydulfreiem Quecksilber dargestellten grauen Salbe auftreten (Overbeck, 1861). Daher behielt die ältere Erklärung dieses Vorganges ihre Geltung, daß die feinen Kügelchen des Metalls durch die Haut in die Gewebe und das Blut eindringen und hier in eine wirksame Verbindung übergeführt werden. Man bemühte sich an Tieren, denen man graue Salbe in die Haut eingerieben hatte, das regulinische Metall im Blute und in den Geweben nachzuweisen. Einzelne Beobachter erhielten dabei ein positives Resultat (Eberhard, 1847; Landerer, 1847; van Hasselt, 1849; Overbeck, 1861), andere ein völlig negatives (v. Bärensprung, 1847; Donders, 1848; Hoffmann, 1854; Rindfleisch, 1870). Aber selbst wenn die Aufnahme dieser Kügelchen von der Haut aus völlig sichergestellt wäre, so könnte dennoch die Umwandlung des metallischen Quecksilbers in die wirksame Oxydverbindung weder im Blute noch in den Geweben erfolgen, weil hier nicht einmal Phosphor, geschweige denn das Quecksilber einer Oxydation unterliegt. Die letztere vollzieht sich vielmehr schon an der Oberfläche der Haut durch den Luftsauerstoff unter dem gleichzeitigen Einfluß von Feuchtigkeit und von Fettsäuren der Hautschmiere. So erklärt es sich, daß aus reinem Quecksilber bereitete, oxydulfreie graue Salbe beim Einreiben in die Haut nicht schwächer wirkt, als fettsaures Quecksilberoxydul in Salbenform, wie sie v. Bärensprung (1856) statt der gewöhnlichen grauen Salbe empfohlen hat.

Die Wirkungen des Quecksilbers nach seiner Resorption betreffen zahlreiche Organe, in erster Linie den Verdauungskanal und die Nieren, aber auch die Kreislaufsorgane und das Centralnervensystem werden stark beeinflusst, und selbst die äußere Haut bleibt nicht verschont. Dazu gesellen sich die allgemeinen Störungen der Ernährung, so daß die Quecksilbervergiftung eine sehr große Mannigfaltigkeit von Symptomen und pathologischen Veränderungen aufweist. Die Wirkungen auf den Verdauungskanal und die Nieren sind mit der Ausscheidung des Metalls in diesen Organen in Zusammenhang zu bringen. Die Mund- und Darmschleimhaut sowie die Epithelien der Nieren, in denen das Metall bei seiner Ausscheidung gleichsam concentrirt oder angehäuft wird, werden direkt vergiftet und erleiden schließlich eine Nekrose.

Diese eigentliche Quecksilbervergiftung, die von den Wirkungen der elementaren Kationen abhängt, darf nicht mit der sogenannten acuten Quecksilbervergiftung verwechselt werden, welche

in einer durch locale Ätzung und nekrotisierende Vergiftung verursachten Gastroenteritis besteht. Doch kommt die nekrotisierende Wirkung auch nach der Resorption an den Nieren und im Darmkanal bei der Ausscheidung des Quecksilbers zustande.

Eine große Rolle spielen bei der Quecksilbervergiftung die **Veränderungen des Verdauungskanals**, die sich von der Mundhöhle bis tief hinunter in den Dickdarm erstrecken.

Dem Quecksilber eigentümlich sind die stark in den Vordergrund tretenden Wirkungen auf die Gewebe und Organe der Mundhöhle. Unter allen Erscheinungen der Quecksilberwirkung stellt sich regelmäßig bei Menschen, seltener an Tieren Speichelfluß ein, der zuweilen einen hohen Grad erreicht. Er wird wenigstens in einzelnen Fällen durch Atropin unterdrückt, kommt also unter dem Einfluß der Speichelnerven zustande. Bei fortschreitendem Gebrauch von Quecksilberpräparaten entwickelt sich an Menschen und Tieren eine Stomatitis mit üblem Geruch aus dem Munde, wobei es namentlich an Menschen leicht zur Verschwärung der Schleimhaut und des Zahnfleisches, zu nekrotischer Zerstörung der Weichteile und des Kiefers, Ausfallen der Zähne und Schwellung der Speicheldrüsen kommt.

An Tieren lassen sich bei jeder Art der Application von der Ätzung unabhängige acute Darmerscheinungen hervorgerufen, welche in Tenesmen, wäßrigen oder blutigen, dysenterieartigen Durchfällen bestehen. Bei mehr chronischem Verlauf der Vergiftung finden sich besonders im Dickdarm Hyperämien, hämorrhagische Erosionen und diphtheritische Geschwüre.

In Vergiftungsfällen an Menschen infolge von Resorption von Quecksilber bestehen die Symptome der acutesten Form, die aber immerhin im Vergleich zu anderen acuten Vergiftungen einen chronischen Charakter hat, außer den bereits genannten Erscheinungen seitens der Mundorgane, in Magenkatarrh, Kolikschmerzen, einfachen und blutigen, unter Tenesmen erfolgenden Darmentleerungen, die von Geschwürsbildungen und dysenterieartigen Schleimhautaffectionen des Dickdarms abhängen. Solche Darmerscheinungen hat man neben den Veränderungen der Mundhöhle und der Nieren auch bei den nicht seltenen Vergiftungen infolge der antiseptischen Wundbehandlung mit Quecksilberchlorid auftreten sehen.

Manche Personen sind sehr empfindlich gegen das Quecksilber. In einem Falle bekam ein Laborant beim Arbeiten an der Quecksilberblut-

gaspumpe und bei der Ausführung von Gasanalysen meist schon am dritten Tage Speichelfluß, was sich jedesmal nach dem Aussetzen und Wiederaufnehmen der Beschäftigungen wiederholte.

Einfache Stuhlentleerungen und Durchfälle ohne Schleimhautaffectionen stellen sich regelmäßig bei der innerlichen Anwendung nicht zu kleiner Gaben von Kalomel und Quecksilberbromür ein. Da wegen der bald eintretenden Durchfälle der Kalomel wieder entleert wird, bevor noch erhebliche Mengen von Quecksilber zur Resorption gelangen, so folgt daraus, daß die Wirkung eine locale ist und wahrscheinlich in einer Erregung der Darmganglien besteht. Jedenfalls bleibt eine stärkere entzündliche Reizung des Darmkanals aus, und deshalb ist der Kalomel ein vortreffliches Abführmittel, das sich besonders für solche Fälle eignet, in denen, wie im Abdominaltyphus, der Darm selbst der Sitz der Erkrankung ist. Bei Kinderdurchfällen erwartet man von diesem Mittel außer der Entleerung des in Zersetzung begriffenen Darminhalts auch eine antiseptische Wirkung. In der Tat verhindert die Anwesenheit von Kalomel bei der künstlichen Verdauung den Eintritt der Fäulniß, ohne die Wirkung der Verdauungsfermente zu beeinträchtigen (Wassilieff¹⁾).

Man hat dem Kalomel einen begünstigenden **Einfluß auf die Gallensekretion** zugeschrieben. Allerdings rührt die zuweilen beobachtete, eigentümlich grüne Färbung der „Kalomelstühle“ von einem reichlichen Gehalt derselben an Gallenfarbstoff her (Simon; Buchheim und v. Oettingen²⁾). Indessen fand man in Versuchen an Tieren mit temporären und permanenten Gallen fisteln nach der Application von Kalomel nur selten eine Vermehrung oder Beschleunigung der Gallensekretion (Nasse 1858; Röhrig), in der Regel erfuhr sie vielmehr eine Verminderung (Kölliker und Müller, 1855; Scott; Bennett; Rutherford). Dagegen steigert das Quecksilberchlorid zwar nicht bei subcutaner Injection (Bennett), wohl aber bei der Application in den Magen in bedeutendem Maße die Gallenabsonderung.³⁾

1) Wassilieff, Ztschr. f. physiol. Chem. 6. 112. 1881.

2) v. Oettingen, a. a. O. oben S. 552.

3) Die Literatur bei Rutherford, On the physiol. action of drugs on the secretion of bile. Transact. of the R. soc. of Edinburgh 29. 133. 1879.

Wie die Schleimhaut der Mundhöhle und des Verdauungskanals ist auch die **äußere Haut** häufig der Sitz mercurieller Affectionen, die in Roseola, Exanthenen und Ekzemen bestehen.

Auch die **Kreislaufsorgane** werden von dem Quecksilber stark afficiert. Bei acuten Vergiftungen erfolgt Sinken des Blutdrucks, das hauptsächlich durch Herzlähmung bedingt wird, die hier weit mehr in den Vordergrund tritt, als bei der Arsenik- und Antimonvergiftung. Außerdem scheint daran auch Gefäßlähmung einen gewissen Anteil zu haben. Aber nur nach der Injection etwas größerer Mengen der oben genannten Verbindungen des Quecksilberoxyds mit Aminosäuren in das Blut sterben die Tiere unmittelbar an den Folgen der Herzlähmung, die sich auch an Fröschen gut demonstrieren läßt (v. Mering¹⁾).

Endlich verursacht das Quecksilber bei der chronischen Vergiftung an Menschen, abgesehen von den als Complicationen auftretenden Erkrankungen, eine Reihe von Erscheinungen, welche das **Centralnervensystem** betreffen. Zu diesen gehört vor allen Dingen das Mercurialzittern, der Tremor mercurialis, der sich bis zu krampfartigen Bewegungen in einzelnen Gliedern steigern kann. Sehr eigenartig ist die als Erethismus mercurialis bezeichnete psychische Erregbarkeit, welche oft durch die geringfügigsten Gemütsbewegungen verstärkt oder hervorgerufen wird und mit Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Herzklopfen verbunden ist.

Der Tremor hört im Schlaf auf. Daher beruht er auf einer gesteigerten Erregbarkeit motorischer Gebiete, die in wachem Zustande durch unwillkürliche, continuirliche Erregungen in mäßige Tätigkeit versetzt werden. Auch der Erethismus und die verbreiteten, sowie die in verschiedenen Teilen des Organismus, z. B. in der Nähe der Gelenke, localisierten Schmerzen sind auf eine gesteigerte Erregbarkeit psychischer und sensibler Funktionsgebiete zurückzuführen.

An Tieren sind diese Gehirnerscheinungen wenig ausgebildet. Doch kommen an Hunden und Katzen Zittern und Andeutungen des Erethismus in Form von Schreckhaftigkeit vor, aber durchaus nicht constant, so daß es schwer zu entscheiden ist, ob es sich um primäre, spezifische Quecksilberwirkungen oder um die Folgen abnormer nutritiver Vorgänge handelt.

1) v. Mering, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 86. 1880.

Eine besondere Beachtung verdienen die **Veränderungen in den Nieren**, die nicht nur regelmäßig bei schwereren Vergiftungen vorkommen, sondern auch bei der therapeutischen Anwendung des Quecksilbers ohne erhebliche andere Erscheinungen der Quecksilberwirkung beobachtet werden. Auch hierbei handelt es sich schließlich um die energisch nekrotisierende Wirkung dieses Metalls. Der Sitz der Wirkung sind hauptsächlich die Epithelien der Harnkanälchen, aber auch der Glomeruli. Nach kleineren Gaben erfahren diese Organgebilde nur einen mäßigen Grad von Reizung, wodurch eine Steigerung ihrer Funktion und infolgedessen eine vermehrte Harnabsonderung herbeigeführt wird. Als Cohnstein¹⁾ in einem seiner Versuche einem Kaninchen in das Blut 10 mg Kalomel einspritzte, das mit Hilfe von unterschwefligsaurem Natrium gelöst war, stieg die Harnmenge reichlich auf das 60fache. Nach größeren Gaben ist diese diuretische Wirkung nur ganz unbedeutend und von kurzer Dauer; darauf werden die Nieren in einen hyperämischen und entzündlichen Zustand versetzt und im Harn treten Eiweiß und Cylinder, auch wohl Blut auf. Man hat es mit einer mehr oder weniger acuten Nephritis zu tun. Allmählich entwickelt sich eine Nekrose der Harnkanälchen, erst in einzelnen Gruppen derselben, dann in weiterer Ausdehnung; jene atrophieren und veröden schließlich vollständig, wenn die Zufuhr von Quecksilber nicht frühzeitig unterbrochen wird.

Mit dieser Nierenentzündung sind reichliche Kalkablagerungen in den Harnkanälchen der Nierenrinde verbunden (Pavy, 1860; Saikowski²⁾), die sowohl an Menschen wie bei Tieren, besonders leicht und rasch bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten, seltener bei Hunden, auftreten. Die Verkalkung findet sich in der Rinde, bei Menschen in den gewundenen, bei Kaninchen in den geraden Harnkanälchen. Sie beginnt in den Epithelien und bildet schließlich förmliche Kalkeylinder.

Man hat diese Verkalkung mit einer Entkalkung der Knochen in Zusammenhang gebracht (Prevost, 1883). Doch ist der Kalkgehalt des Blutes bei der Quecksilbervergiftung

1) Cohnstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 126. 1892.

2) Saikowski, Virchows Arch. **37**. 346. 1866.

nicht vermehrt (Königer, 1888; Klemperer, 1889) und die Kalkausscheidung im Harn unverändert oder vermindert (Königer; Klemperer; Binet, 1891) und nur zuweilen gesteigert (Jablonowski, 1849; G. Hoppe-Seyler, 1891).¹⁾

Es kann darüber kaum ein Zweifel bestehen, daß die Ursache der Kalkablagerung in einem verminderten Funktionsvermögen der vergifteten Nierenepithelien zu suchen ist. Bemerkenswert ist, daß solche Kalkablagerungen, die im wesentlichen aus Calciumphosphat zu bestehen scheinen, auch bei Nierenentzündungen vorkommen, die durch andere Gifte, namentlich Aloin und Wismut, hervorgerufen werden.²⁾ Diese Tatsache spricht ebenfalls dafür, daß die Ursache der Verkalkung nicht außerhalb der Nieren zu suchen ist.

Über das **Verhalten des Stoffwechsels** unter dem Einfluß des Quecksilbers ist wenig bekannt. Bei einem an Syphilis leidenden, im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Manne wurde nach der Einreibung von grauer Salbe bis zum Eintritt des Speichelflusses die Stickstoffausscheidung weder vermehrt noch vermindert gefunden (v. Boeck³⁾). Die Veränderungen des Stoffwechsels, die man in Versuchen an Tieren beobachtet hat und die das eine Mal in einer Vermehrung, ein anderes Mal in einer Verminderung der Stickstoffmenge des Harns bestanden, sind als Folgen der Localerkrankungen, namentlich des Darmkanals und der Nieren, der allgemeinen Ernährungsstörungen und der zuweilen vorkommenden fieberhaften Zustände aufzufassen.

Eine besondere Beachtung verdient die zuerst an Menschen gemachte und durch Versuche an Tieren bestätigte Beobachtung, daß unter dem Gebrauch kleiner Gaben von Quecksilber das Körpergewicht zunimmt und die **Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt** wird (Liègeois, 1869; Bennett, 1874; Keyes, 1876; Schlesinger⁴⁾). Die Vermehrung der Blutkörperchen steht vielleicht mit Hyperämien des Knochenmarks

1) Vergl. die ausführliche Literatur in der Monographie von Karvonen, Über d. Einfl. des Quecksilbers auf die Nieren. Berlin 1898.

2) Vergl. Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 39. 1890.

3) v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. **5**. 393. 1869.

4) Schlesinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 317. 1881. Literatur.

in Zusammenhang, wie sie Heilborn¹⁾ nach subcutanen Sublimatinjectionen bei Kaninchen beobachtet hat. Wir haben es also hier mit einem ähnlichen, anscheinend günstigen Einfluß auf die Ernährungsverhältnisse zu tun, wie unter gewissen Bedingungen nach dem Gebrauch kleiner Arsenikmengen.

Als Folgen der Quecksilbervergiftung verdienen noch genannt zu werden **Verfettungen** in den Organen, die mit einem raschen Schwund des normalen Fettgewebes, auch der Fettzellen des Knochenmarks (Heilborn¹⁾ verbunden sind, und der **Diabetes**, der an Kaninchen und Hunden nach subcutaner Injection von Sublimat meist erst nach einiger Zeit auftritt, zuweilen 4—8 Tage anhält (Saikowski²⁾) und auch an Menschen beim chronischen Mercurialismus beobachtet ist.

Die sogenannte **Mercurialkachexie**, die sich bei der chronischen Quecksilbervergiftung an Menschen neben den zahlreichen Localerkrankungen in Form von Anämie, Abmagerung und mancherlei Allgemeinleiden entwickelt, darf wohl keine selbständige Bedeutung beanspruchen, sondern ist im wesentlichen auf die Erkrankung des Verdauungskanal zurückzuführen, durch welche die Verdauung und Ernährung auf die Dauer eine starke Beeinträchtigung erfahren müssen. Auf die zur Erklärung dieser und der übrigen Ernährungsstörungen ausgeführten Blutanalysen ist kein großes Gewicht zu legen.

Von den im vorstehenden skizzierten Quecksilberwirkungen und ihren Folgen läßt sich die **therapeutische Bedeutung** dieses Metalls nicht ableiten, denn abgesehen von der Anwendung des Kalomels als Abführmittel sucht man alle jene Wirkungen, selbst den als eine der ersten Erscheinungen auftretenden Speichelfluß auf das sorgfältigste zu vermeiden.

Man ist daher gezwungen, auf Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährung zurückzugreifen.

Die hervorragendste Rolle spielt das Quecksilber bei der Behandlung der secundären syphilitischen Localerkrankungen, der Condylome, indurierten Geschwüre, der Haut- und Rachenaffectionen. Über den Nutzen und die

1) Heilborn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 8. 361. 1878.

2) Saikowski, a. a. O. oben S. 557.

Zweckmäßigkeit dieser Behandlungsweise sind die Ansichten seit dem 16. Jahrhundert bis auf die Gegenwart zwar geteilt geblieben, doch darf man auf Grund zahlreicher übereinstimmender Angaben annehmen, daß die genannten syphilitischen Affectionen unter dem Gebrauch des Quecksilbers sicherer und rascher schwinden, als bei anderen Behandlungsweisen.

Den Vorgang der Heilung der Syphilis hat man sich wohl so zu denken, daß durch die Wirkungen des Metalls auf die Stoffwechselvorgänge die Localerkrankungen beseitigt und infolgedessen die Quellen des syphilitischen Giftes verstopft werden. Daß das letztere von den kleinen Mengen des Metalls, die bei solchen Kuren zur Wirkung gelangen, direkt zerstört wird, scheint außerhalb des Bereiches der Wahrscheinlichkeit zu liegen.

Das Quecksilber wird außerdem, hauptsächlich in Form der Einreibungen von grauer Salbe, bei Entzündungen der serösen Häute, der Drüsen und des Unterhautzellgewebes gebraucht. Falls diese Anwendung Heilerfolge aufzuweisen hat, was schwer zu beurteilen ist, so stehen sie wohl mit der desinficierenden Wirkung in Zusammenhang.

Wenn demnach alle Tatsachen darauf hinweisen, daß die therapeutische Bedeutung des Quecksilbers, abgesehen von der Desinfection, darin zu suchen ist, daß es die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen und die Ernährungsverhältnisse der einzelnen Organe vielleicht in eigenartiger Weise beeinflusst, so ist es doch vorläufig noch nicht möglich, das Wesen dieser Veränderungen der Ernährung und des Stoffwechsels zu übersehen, weil uns darüber nur eine geringe Anzahl zusammenhangloser und einander widersprechender Beobachtungs- und Versuchsergebnisse vorliegt, unter denen die Folgezustände von den primären Wirkungen auseinander zu halten sind.

Ein eingehendes Studium hat die Verteilung des resorbierten Quecksilbers in den Organen und seine Ausscheidung aus dem Organismus erfahren und bildet ein unerschöpfliches Thema der Bearbeitung seitens der Syphilispraktiker. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil mit dem Harn, hauptsächlich aber wohl durch die Darmschleimhaut mit dem Kot, hält längere Zeit nach der letzten Aufnahme an und ist großen Unregelmäßigkeiten unterworfen. Das meiste Quecksilber findet sich in der Leber und in den Nieren, nächst dem in der Wandung des

Dickdarms (E. Ludwig und Zillner¹⁾; E. Ludwig und Ullmann²⁾). Der Gebrauch von Jodkalium scheint nach neueren Untersuchungen auf die Ausscheidung keinen Einfluß zu haben (Vajda und Paschkis).

Die Auswahl der einzelnen Quecksilberpräparate zur Erzielung einer „constitutionellen“ Wirkung für therapeutische Zwecke richtet sich im wesentlichen nach der gewünschten Applicationsweise. Der Kalomel dient für den innerlichen Gebrauch. Er bleibt aber längere Zeit im Verdauungskanal liegen und erzeugt daher leicht Durchfälle und andere Magen- und Darmerscheinungen. Für die Anwendung in Form der subcutanen Injectionen eignen sich die oben (S. 552) erwähnten Amid-, Amino- und Peptonverbindungen des Quecksilberoxyds, die aus dem Sublimat durch Vermischen seiner Lösung mit den entsprechenden stickstoffhaltigen Verbindungen und Neutralisieren der Flüssigkeit mit Natriumcarbonat hergestellt werden. Doch kann selbst durch solche Verbindungen wegen der Vergiftung der Gewebe (vergl. oben S. 551) eine locale Wirkung nicht vermieden werden. An Tieren entsteht nach der Einspritzung von Sublimat unter die Haut die oben (S. 557) beschriebene Form der Nierenentzündung und im Harn erscheint Eiweiß (Saikowski). Bei der subcutanen Injection der Quecksilberverbindungen an Menschen ist daher auf die Möglichkeit der Entstehung von Nierenerkrankungen Rücksicht zu nehmen.

Dem früher (oben S. 494) Gesagten entsprechend wirken die metallorganischen Verbindungen des Quecksilbers in selbständiger Weise. Das Quecksilberäthylchlorid, C_2H_5HgCl , und das Quecksilberdiäthyl, $Hg(C_2H_5)_2$, verursachen zunächst nur eine Lähmung des Centralnervensystems, dann treten infolge der allmählichen Zersetzung der Verbindungen die gewöhnlichen Quecksilberwirkungen hinzu, und schließlich hat man es mit diesen allein zu tun (Hepp³⁾). Nach kleineren Gaben bleiben die Wirkungen der Äthylverbindungen aus und dann tritt unvermittelt mit unberechenbarer Intensität die Quecksilbervergiftung ein. Deshalb sind diese Präparate für praktische Zwecke unbrauchbar. Auch in dem Kaliumquecksilberhyposulfit ist das Quecksilber nicht als Metall-Ion, sondern in Form der quecksilberunterschwefligen Säure enthalten, die aber im Organismus der Warmblüter sehr rasch unter

1) E. Ludwig u. Zillner, Wien. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 45. 1890. Nr. 28—32.

2) E. Ludwig u. Ullmann, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893. Suppl. 220.

3) Hepp, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**. 91. 1887.

Abspaltung von Quecksilber zersetzt wird und infolgedessen ebenso giftig wie der Sublimat ist (Dreser¹⁾).

Die graue Salbe wird für die Schmierkuren benutzt, welche in solchen Fällen angezeigt sind, in denen man Störungen des Verdauungskanal's soweit wie möglich zu vermeiden wünscht und die subcutane Application wegen der Nierenaffection fürchtet. Der Ersatz der grauen Salbe durch eine Lösung von ölsauem Quecksilber in Öl oder Salbenmasse ist nicht zweckmäßig, weil durch dieses Präparat leicht Hautentzündungen verursacht werden, während bei der frisch bereiteten grauen Salbe die Bildung des ätzenden fettsauren Quecksilbers an der Haut (vergl. oben S. 553) nur allmählich erfolgt, so daß seine Menge hier immer eine beschränkte bleibt und eine Ätzung vermieden wird. Die neuerdings versuchte subcutane Injection von Kalomel und von anderen unlöslichen Quecksilberverbindungen ist ganz irrationell.

Eine ausgedehntere Anwendung fand, wie schon vielfach in früherer Zeit, seit dem Jahre 1886 der Kalomel als Diureticum bei Wassersuchten und soll namentlich bei solchen erfolgreich sein, die von Störungen der Herztätigkeit abhängen. Falls die letztere Angabe sich als Tatsache erweist, so könnte man annehmen, daß die Diurese die Folge einer Einwirkung des Oxydulquecksilbers auf die Circulationsorgane sei. Indessen erscheint es sicher, daß es sich um eine direkte Wirkung auf die Nierenepithelien, und zwar vorzugsweise auf die Epithelien der Kanälchen der Rinde handelt, in welchen auch die Kalkablagerungen auftreten. Die Verstärkung der Harnabsonderung ist eine Teilerscheinung eines geringen Grades einer entzündlichen Reizung der Nierenepithelien. Nicht immer gelingt es, an Kranken die Wirkung auf diesen Grad zu beschränken. Zuweilen werden wirkliche entzündliche Zustände herbeigeführt, es treten Eiweiß und Cylinder im Harn auf und die Menge des letzteren wird statt vermehrt, in erheblichem Maße vermindert. Auch andere Erscheinungen von Quecksilbervergiftung, Speichelfluß, Mundentzündung und Durchfälle, hat man dabei auftreten sehen.

Über Wirkungen des sogenannten colloidalen oder löslichen metallischen Quecksilbers²⁾ läßt sich kein

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **32**. 456. 1893.

2) Vergl. Werler, Das lösliche metallische Quecksilber als Heilmittel. Berlin 1899. Literatur.

sicheres Urteil bilden. Solche Lösungen oder Sole enthalten das Metall in äußerst fein verteiltem und suspendiertem Zustande. Von einer wirklichen Lösung des Metalls, d. h. von einer Verteilung in Form von Moleculen, Atomen oder Ionen, kann dabei nicht die Rede sein. Es erscheint daher höchst unwahrscheinlich, daß ein Metall in dieser colloidalen Form die gleichen oder ähnliche Wirkungen hervorzubringen vermag, wie in wirklich gelöstem Zustande. Wenn man nach der Application colloïdaler Lösungen Quecksilberwirkungen beobachtet hat, so hängt das sicherlich von Beimengungen solcher Quecksilberverbindungen ab, die in Ionenform aufzutreten im Stande sind.

1. **Hydrargyrum**, Quecksilber; dient zur Herstellung der grauen Salbe.

2. **Unguentum Hydrargyri cinereum**, graue Quecksilbersalbe. Schweineschmalz 112, Wollfett 15, Olivenöl 3, Hammeltalg 70, Quecksilber 100.

3. **Hydrargyrum chloratum**, HgCl , Quecksilberchlorür, Kalomel. Durch Sublimation hergestelltes, fein geschlämmtes Pulver. In Wasser ganz unlöslich. Gaben als Abführmittel 0,1—0,5, bei Kindern 0,01—0,02, täglich 2—3 mal, in Pulvern. Der gleichzeitige Gebrauch von Alkalien oder von Brom- und Jodkalium ist zu vermeiden.

4. **Hydrargyrum chloratum vapore paratum**. Durch schnelles Erkalten des Kalomeldampfes gewonnenes Pulver.

5. **Hydrargyrum bichloratum**, HgCl_2 , Quecksilberchlorid, Sublimat. In 16 Wasser, 3 Weingeist und 14 Äther löslich. Gaben 0,005—0,02!, täglich bis 0,06! Die Pastilli Hydrargyri bichlorati bestehen aus gleichen Teilen Sublimat und Kochsalz.

6. **Hydrargyrum bijodatum**, Quecksilberjodid; durch Fällung von HgCl_2 mit KJ . In Wasser kaum, in 130 Weingeist löslich. Gaben 0,02! täglich bis 0,06!

7. **Hydrargyrum cyanatum**, Quecksilbercyanid. Gaben 0,02!, täglich bis 0,06!

8. **Hydrargyrum oxydatum**, rotes Quecksilberoxyd. Rotes Pulver. Gaben 0,02!, täglich bis 0,06!

9. **Hydrargyrum oxydatum via humida paratum**, gelbes Quecksilberoxyd; durch Füllen von Quecksilberchlorid mit Natronlauge dargestellt. Gaben 0,02!, täglich bis 0,06!

10. **Unguentum Hydrargyri rubrum**, rote Quecksilbersalbe. Rotes Quecksilberoxyd 1, Paraffinsalbe 9.

11. **Hydrargyrum praecipitatum album**, weißes Quecksilberpräcipitat. Gemenge der Amino- (NH_2Hg) Cl , und Diammoniumverbindung, ($\text{N}_2\text{H}_6\text{Hg}$) Cl_2 ; weißes, in Wasser unlösliches Pulver.

12. **Unguentum Hydrargyri album**, weiße Quecksilbersalbe. Weißes Quecksilberpräcipitat 1, Paraffinsalbe 9.

13. Hydrargyrum salicylicum, Quecksilbersalicylat. In Wasser fast unlöslich. Gabe: 0,020!

14. Gruppe des Kupfers und Zinks.

Die pharmakologische Zusammengehörigkeit des Kupfers und Zinks ergibt sich nicht nur aus dem gleichartigen Verhalten ihrer leicht löslichen Salze an den Applicationsstellen, sondern beruht vor allen Dingen auf den ähnlichen Wirkungen, die sie nach der Injection ihrer neutralen oder schwach alkalischen Doppelverbindungen in das Blut oder unter die Haut hervorbringen.

Die Wirkungen der elementaren Kationen des **Kupfers** bestehen in einer Lähmung der Muskeln sowohl des Skeletts als auch des Herzens, und führen an Warmblütern durch Lähmung des letzteren zum Tode (Harnack¹⁾). Eine direkte Wirkung auf das Centralnervensystem läßt sich nicht nachweisen.

An Fröschen genügen 0,5—0,7 mg CuO, das zweckmäßig als neutrale weinsaure Natriumdoppelverbindung angewendet wird, um in einigen Stunden die Muskellähmung herbeizuführen. Tödliche Gaben sind bei der Einspritzung unter die Haut für Kaninchen 50 mg, für kleinere Hunde 0,5 g CuO, bei der Injection in das Blut für erstere 10—15 mg, für letztere 0,25 g CuO (Harnack).

Weit schwächer als die Kupfersalze wirkt die Cuprialbuminsäure, in welcher das Kupfer, wie das Eisen in dem Ferratin, in nicht dissociirbarer Bindung enthalten ist. Allmählich aber wird die Verbindung im Organismus zersetzt und schließlich erfolgt der Tod unter den Erscheinungen der Wirkung der Kupferionen (Schwarz²⁾).

Kupfersalze sollen an Menschen durch Ätzung schwere Vergiftungen und selbst den Tod herbeigeführt haben. Eine Ätzung des Magens und Darmkanals durch diese Salze ist von vornherein nicht ausgeschlossen. Sie wird aber nur dann zustande kommen, wenn das Erbrechen, welches der Aufnahme der Kupfersalze regelmäßig folgt, erst eintritt, nachdem von den letzteren bereits eine reichliche Menge in den Darm übergegangen ist.

Das metallische Kupfer wird ziemlich leicht gelöst, wenn es gleichzeitig mit Säuren und mit Luft in Berührung kommt.

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 44. 1874.

2) Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 437. 1895.

Speisen, die unter solchen Bedingungen in unverzinnten kupfernen Küchengeschirren zubereitet, namentlich aber aufbewahrt werden, können reichliche Mengen von dem Metall aufnehmen und zu derartigen Vergiftungen Veranlassung geben. In den meisten Fällen werden die Vergiftungserscheinungen auf Erbrechen und andere leichtere Magen- und Darmbeschwerden beschränkt bleiben. Von den in der Literatur verzeichneten Fällen von acuter Kupfervergiftung ist sicher ein Teil auf Rechnung verdorbener Nahrungsmittel zu setzen.

Eine der chronischen Bleivergiftung entsprechende **chronische Kupfervergiftung ist nicht bekannt**. Es ist seit dem 18. Jahrhundert durch zahlreiche übereinstimmende Beobachtungen sicher festgestellt, daß das Kupfer bei seiner hüttenmäßigen Gewinnung und weiteren Verarbeitung zu Gesundheitsstörungen keinen Anlaß gibt. Unter vielen Kupfer- und Messingarbeitern fand L. Lewin¹⁾ keinen, der irgendwelche Allgemeinstörungen aufwies, geschweige denn an Kupfervergiftung litt. Es liegen auch zahlreiche Versuche vor, in denen von Gesunden und Kranken metallisches Kupfer, Kupferoxyd und verschiedene Kupfersalze längere Zeit hindurch in größeren Gaben genommen wurden. Außer gelegentlich auftretendem Erbrechen wurden dabei keinerlei Vergiftungserscheinungen beobachtet.²⁾ Es ist daher in hohem Grade unwahrscheinlich, vielleicht ganz ausgeschlossen, daß die durch das bekannte Verfahren der Kupferung schön grün gefärbten Gemüse- und Obstconserven gesundheitsschädlich wirken könnten.

Grünes Gemüse und Obst, hauptsächlich Erbsen, Bohnen, grüne Pflaumen, nehmen bei der Verarbeitung zu Conserven ein schmutzig gelbliches Aussehen an, bleiben aber lebhaft grün gefärbt, wenn sie Kupfer enthalten, dessen Menge in 1 kg solcher Conserven zwischen 0,01 und 0,27 g schwankt, in der Regel aber 0,01—0,02 g beträgt. Das Kupfer ist nach Tschirch³⁾ an Chlorophyll und seine Zersetzungsprodukte so wie an Eiweißstoffe gebunden.

1) Lewin, Untersuchungen an Kupferarbeitern. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 43.

2) Literatur bei Lewin, a. a. O., und bei Baum und Seeliger, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 24. 1. u. 2. Hft. 1898.

3) Tschirch, Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtl. Chem., Toxikol. u. Hygiene. Stuttgart 1893.

Fast unübersehbar ist die Zahl der **Fütterungsversuche mit Kupfersalzen an Tieren**, und solche Versuche bilden namentlich beliebte Dissertationsthemata. Die Resultate sind im großen und ganzen in allen Fällen die gleichen gewesen. Das Kupfer schadete nicht, bis schließlich infolge einer allmählich zustande kommenden chronischen Ätzung des Verdauungskanals Abmagerung eintrat und die Tiere schließlich an allgemeiner Schwäche zugrunde gingen.

Daletzki (1857) stellte unter Pelikans Leitung mit verschiedenen Kupfersalzen 36 Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen an. Nach kleineren, längere Zeit fortgesetzten Gaben trat der Tod unter Abmagerung ein, und an der Magen- und Darmschleimhaut fanden sich Erweichungen und hämorrhagische Erosionen. Zu dem Resultate, daß die Kupfersalze in dem hier in Rede stehenden Sinne nicht giftig sind, kamen zahlreiche Forscher, namentlich Danger und Flandin (1844), Galippe (1875), Bureq und Ducom (1877).

Baum und Seeliger¹⁾ fütterten in 22 Versuchen Hunde, Katzen, zwei Ziegen und ein Schaf längere Zeit hindurch — in einem Versuche fast ein Jahr lang — hauptsächlich mit schwefelsaurem, essigsaurem und ölsaurem Kupfer. Die „chronische Kupfervergiftung“, die sie dabei erzielten, bestand in Abmagerung, Schwäche, Aufhören des Appetits, vereinzelt „Haarausfall“, Krämpfe, chronischem, mehr oder weniger heftigem Darmkatarrh; in Leber und Nieren fand sich parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration der Epithelzellen. Aber auch diese Erscheinungen traten nicht in allen Versuchen ein.

Krankhafte Veränderungen in der Leber und den Nieren waren neben Abmagerung, Schwäche, Anämie und Darmerscheinungen auch in den Versuchen von Ellenberger und Hofmeister (1883), Filehne (1895) und Brandl²⁾ vorhanden. Wenn Falck und Neebe (1857) nach größeren innerlichen Gaben des Acetats und anderer Kupfersalze der Fettsäuren die Tiere unter Respirationsstörungen an Herzlähmung zugrunde gehen sahen, so kann die letztere ebensogut eine Teilerscheinung allgemeiner Schwäche, wie eine Folge der Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals gewesen sein, durch welche die Resorption ermöglicht wurde. Feltz und Ritter (1877) fanden im Harn viel Kupfer, als sie durch das Sulfat und Acetat dieses Metalls an Hunden Magen- und Darmentzündung erzeugten. Hier besteht über den Zusammenhang der Resorption mit der Ätzung der Schleimhaut kein Zweifel.

Das **Zink** wirkt muskellähmend wie das Kupfer, nur schwächer. Ob es außerdem eine direkte Wirkung auf das Nervensystem ausübt, ist vorläufig noch unentschieden. Die einzigen Erscheinungen, die auf eine solche Wirkung hindeuten, sind Unruhe, Schreckhaftigkeit, Sucht zum Nagen. Sie treten auch bei längere Zeit fortgesetzter Fütterung verschiedener

1) Baum u. Seeliger, a. a. O. oben S. 565.

2) Brandl, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **13**, 104. 1896.

Säugetierarten mit Zinkoxyd neben Erbrechen und Durchfällen auf und sind von Zuckungen in den Gliedern und zuweilen von Krämpfen begleitet (Michaelis¹⁾).

Die Zinkverbindungen werden in ähnlichen Fällen wie das Silber gegen Nervenkrankheiten, besonders bei Epilepsie und neuralgischen Leiden, gebraucht. Obgleich nach den Versuchen an Tieren die Möglichkeit einer Wirkung dieses Metalls auf das Nervensystem selbst nach innerlicher Darreichung nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden darf, so fehlt es doch sowohl an einer rationellen als auch an einer ausreichenden empirischen Grundlage für eine derartige Anwendung.

Der fortdauernde Widerspruch der Meinungen über den Nutzen des Zinks in den genannten Krankheiten und der Mangel einer kritischen Untersuchung gestatten es vorläufig nicht, zu einer erfahrungsgemäßen, von der subjectiven Überzeugung freien Beurteilung der Sachlage zu gelangen. Bei weiteren therapeutischen Versuchen wird es vor allen Dingen darauf ankommen, durch eine geeignete Applicationsweise eine sichere Resorption des Zinks zu erzielen. Doch ist dabei die Gefahr im Auge zu behalten, daß, z. B. auch nach der subcutanen Injection der nicht ätzenden Doppelverbindungen, Nierenentzündung entstehen könnte.

Eine chronische Zinkvergiftung ist ebensowenig bekannt wie eine chronische Kupfervergiftung. Auch an Tieren gehen vom Magen aus, falls eine Ätzung ausgeschlossen bleibt, erhebliche Mengen, die eine Vergiftung hervorrufen könnten, nicht in das Blut und die Gewebe über (vergl. Brandl und Scherpe²⁾ und Jacobj³⁾).

Die Kupfer- und Zinksalze rufen in derselben Weise wie die Antimonverbindungen (oben S. 520) **Erbrechen** hervor, das von einer localen Einwirkung auf die Magenschleimhaut abhängt, da es ausbleibt, wenn das Kupfer in Form der weinsauren Natriumdoppelverbindung in das Blut eingespritzt wird. Eine ausgedehnte praktische Anwendung findet in dieser Richtung nur das Kupfersulfat. Wenn das letztere in den Magen gelangt, so tritt das Erbrechen früher ein als die Ätzung und bewirkt zugleich die Ent-

1) Michaelis, Arch. f. physiol. Heilk. **10**. 109. 1851.

2) Brandl u. Scherpe, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. **15**. 185. 1899.

3) Jacobj, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. **15**. 204. 1899.

leerung des Salzes. Man darf daher größere, den Erfolg sichernde Gaben anwenden, ohne befürchten zu müssen, daß eine schädliche Ätzung entsteht. Da außerdem bei intacter Schleimhaut von der Resorption abhängige, unerwünschte Wirkungen nicht in Frage kommen, so behauptet das Kupfersulfat seinen Platz als Brechmittel neben dem Apomorphin.

Als Expectorans eignet sich das Kupfersulfat dagegen nicht, weil durch dasselbe die ohnehin kurz dauernde Nausea und die übrigen zu ihr gehörenden Erscheinungen (vergl. oben S. 205 u. 521) ohne darauf folgendes Erbrechen nicht leicht hervorzurufen sind.

Verschiedene Verbindungen der beiden Metalle finden eine ausgedehnte **Anwendung als locale Mittel**. Das Zinkoxyd ist in Form einer Fettsalbe, in der es in geringer Menge an Fettsäuren gebunden vorkommt, ein gelindes Adstringens. Zweckmäßiger wäre voraussichtlich ölsaures Zink mit Fett vermischt.

Das Zinkchlorid ist ein reines Ätzmittel (vergl. oben S. 499 u. 501) und bildet einen weichen Ätzschorf. Es kann für chirurgische Zwecke daher in solchen Fällen angewendet werden, in denen ein fester Ätzschorf vermieden werden soll, welcher das tiefere Eindringen des Mittels verhindert und die Wirkung auf die Oberfläche beschränkt (vergl. oben S. 498). Auch bei der Anwendung der zerstörenden Ätzmittel zur Desinfection von Wunden darf ein fester, oberflächlicher Schorf sich nicht bilden, weil unter ihm leicht Infectiousstoffe zurückbleiben könnten. Ein solcher Schorf läßt sich durch das Zinkchlorid unter allen Metallsalzen am besten vermeiden.

Die Sulfate der beiden Metalle dienen bei solchen äußerlichen Erkrankungen, in denen man zugleich eine oberflächliche zerstörende Ätzung und eine vorübergehende Reizung und darauf eine Adstringierung hervorzubringen wünscht (vergl. oben S. 500).

1. Zincum oxydatum, Zinkoxyd. Gaben 0,05–0,3, täglich bis 2,0, in Pulvern.
2. Zincum oxydatum crudum, rohes Zinkoxyd.
3. Unguentum Zinci, Zinksalbe. Rohes Zinkoxyd 1, Schweineschmalz 9.
4. Zincum aceticum, Zinkacetat; in 3 Wasser und 36 Weingeist löslich. Gaben 0,03–0,1, täglich bis 0,3, in Lösungen.
5. Zincum sulfuricum, Zinksulfat, $\text{ZnSO}_4 + 7\text{H}_2\text{O}$; in 0,6 Wasser löslich.

6. **Zincum chloratum**, Zinkchlorid. Zerfließliches Pulver. Als Ätzmittel wird es mit dem gleichen Teile Stärkemehl vermischt (Canquoin's Paste).

7. **Cuprum sulfuricum**, Kupfersulfat, schwefelsaures Kupfer, $\text{CuSO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$; in 3,5 Wasser löslich. Gaben als Brechmittel 1,0 in 30 Wasser, alle 5 Minuten 1 Teelöffel.

8. **Cuprum sulfuricum crudum**, Kupfervitriol. Kann als Desinfektionsmittel gebraucht werden (vergl. oben S. 501).

9. **Cuprum aluminatum**. Geschmolzenes Gemenge von gleichen Teilen Alaun, Kupfersulfat und Kaliumnitrat.

15. Gruppe des Bleis.

Das Blei wird anscheinend auch von der gesunden, unversehrten Schleimhaut der Verdauungsorgane resorbiert, aber nur sehr langsam und in kleinen Mengen. Daher entwickelt sich die charakteristische **chronische oder eigentliche Bleivergiftung** nur allmählich bei Personen, die längere Zeit hindurch in Bleihütten, Bleiweiß- und Bleioxydfabriken beschäftigt sind oder mit Bleipräparaten, besonders mit den Bleifarben, aber auch mit dem metallischen Blei zu hantieren haben. Über Bleivergiftungen in hüttenmännischen und gewerblichen Betrieben liegen ausführliche Veröffentlichungen seitens des k. k. arbeitsstatistischen Amtes des österreichischen Handelsministeriums vor, die auf Grund eingehender, auf das sorgfältigste durchgeführter Untersuchungen der Verhältnisse der betreffenden Betriebe, Anlagen, Arbeitsproceduren sowie unter Benutzung statistischen und anderen Materials über Bleivergiftungen bearbeitet und mit Illustrationen der Betriebe nach photographischen Aufnahmen versehen sind.¹⁾

Die Resorption des Bleis kommt dadurch zustande, daß es in verschiedener Weise, namentlich von den mit dem Metall selbst oder seinen Verbindungen verunreinigten Händen, aber auch beim Einatmen von bleihaltigem Staub, in den Mund und von da weiter in den Magen und Darmkanal gelangt. Vergiftungen durch Resorption von der Haut aus, wie beim Quecksilber, sind nicht bekannt und erscheinen von vornherein unwahrscheinlich.

Mit Ausnahme des kieselsauren Bleies, wie es in guten Bleigläsern und Glasuren enthalten ist, sind alle Bleiverbindungen giftig, auch die in Wasser unlöslichen, wie das Bleisulfat und Bleioxyd, und auch das

1) Vergl. das ausführliche Referat über diese Veröffentlichungen von W. Heubner in: Therapeutische Monatshefte 1908. S. 159.

Schwefelblei und das metallische Blei, da diese an der Luft leicht oxydiert werden.

Die Erscheinungen der durch Resorption zustande kommenden chronischen **Bleivergiftung** betreffen hauptsächlich den Darm, die Muskeln, die Gelenke und das Centralnervensystem. Am Zahnfleisch macht sich gleich anfangs der bläulichgraue Bleisaum bemerkbar, dann folgen die Bleikolik, die Bleilähmung, die Erkrankung an den Gelenken (Arthralgia saturnina) und die Gehirnerscheinungen (Encephalopathia saturnina) und außerdem Blutarmut, Nierenleiden und gichtische Zustände.

Eine acute Bleivergiftung durch Resorption könnte an Menschen nur zustande kommen, wenn bei der Aufnahme großer Mengen löslicher Bleipräparate eine Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals hervorgerufen und dadurch das Hinderniß für die Resorption weggeräumt wird. Doch handelt es sich bei solchen acuten Vergiftungen, mindestens in der Regel, nur um eine Ätzung, also um eine Gastroenteritis toxica ohne gleichzeitige Resorption von Blei.

Von dieser eigentlichen, durch die Wirkungen der Bleikationen zustande kommenden Bleivergiftung sind die Vergiftungen zu unterscheiden, welche auf Ätzung des Magens und Darmkanals durch lösliche Bleisalze, wie z. B. Bleinitrat und Bleiacetat, beruhen und sich ihrem Wesen nach nicht von gastroenteritischen Vergiftungen durch andere ätzende Stoffe unterscheiden. Sie sind daher in diesem Sinne keine Bleivergiftungen.

Die **Wirkungen des Bleis nach seiner Resorption** lassen sich an Tieren in der acutesten Form nur mit Hilfe der metallorganischen Verbindungen sicher hervorrufen.

Das Blei ist in Form seiner Salze in allen alkalischen Flüssigkeiten unlöslich und kann daher in solchen Lösungen nicht in das Blut eingespritzt werden. Man gelangt aber auf einem Umwege leicht zum Ziele, wenn man geeignete metallorganische Bleiverbindungen anwendet. In den Versuchen von Harnack¹⁾ diente dazu das essigsaure Bleitriäthyl, das im Organismus zersetzt und in gewöhnliche dissociirbare Verbindungen übergeführt wird. Die unzersetzte Base bewirkt bei der Injection in das Blut Somnolenz und, ähnlich wie das Cholin (vergl. oben S. 87), Stocken der Respiration. Allmählich treten dann die Ionenwirkungen des Bleis auf.

An Fröschen werden die Muskeln durch das Blei in einen Zustand versetzt, in welchem sie bei andauernder

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 9. 152. 1878.

Arbeitsleistung rasch ermüden, ohne eine Abnahme der Erregbarkeit zu zeigen. Allmählich geht auch die letztere verloren, und der Muskel stirbt in den stärksten Graden der Wirkung völlig ab und fällt dann einer nur mäßigen Totenstarre anheim. Schon vorher kommt das Herz infolge der Lähmung seines Muskels zum Stillstand.

Cash²⁾ konnte diese Wirkung auch durch Bleiacetat hervorrufen, das er den Fröschen in einmaligen Gaben von 0,04—0,80 mg pro 1 g Körpergewicht einige Tage bis Wochen vor der Untersuchung in die Lymphsäcke, den Magen oder die Peritonealhöhle eingespritzt hatte. Er fand, daß die Muskeln bei gewöhnlicher Temperatur die charakteristische Bleicurve nicht gaben, wohl aber beim Erwärmen, am günstigsten auf 28—29°C, und daß sowohl beim Abkühlen als auch bei weiterem Erwärmen auf 33—34°C wieder die normale Zuckungskurve erhalten wurde. Von den verschiedenen Muskeln ist der Hyoglossus und von den beiden Froscharten die *R. temporaria* am empfänglichsten gegen diese Bleiwirkung. Das Curarisieren beeinträchtigt nicht, sondern begünstigt eher das Zustandekommen der Bleicurve. Gegen Dehnung durch Belastung sind die mit Blei vergifteten Muskeln sehr resistent.

An Kaninchen tritt ebenfalls die Muskellähmung in den Vordergrund und erstreckt sich auch auf das Herz. Die Tiere gehen an den Folgen dieser Wirkung zugrunde. An Katzen stellen sich bei langsamer Vergiftung Lähmungserscheinungen ein, die vielleicht von einer Muskelaffectio abhängen. An Hunden ist von der letzteren nichts nachzuweisen.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, daß die Bleilähmung beim Menschen als eine direkte Bleiwirkung auf die Muskeln aufzufassen ist, nur tritt zu der anfänglichen einfachen Giftwirkung allmählich die Entartung der letzteren hinzu. Ihre Erregbarkeit für den Inductionsstrom erlischt oder ist wenigstens vermindert, während sie für den constanten Strom und für mechanische Reize erhalten bleibt oder sogar zunimmt. Die Anschauung, daß die Bleilähmung von einer „primären Rückenmarksaffectio“ abhängt, steht weder mit den pharmakologischen Tatsachen noch mit den Sektionsbefunden bei Menschen in Einklang.

1) Cash, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 93.

An Kaninchen, welche nach täglicher, innerlicher Verabreichung von 4 g Bleisulfat innerhalb 3—4 Wochen zugrunde gegangen waren, fand sich das Blei am überwiegendsten und constantesten in den Muskeln, während es im Centralnervensystem fast nie oder nur spurenweise anzutreffen war (Gusserow, 1861).

Die Gehirnerscheinungen lassen sich experimentell leicht an Hunden hervorrufen. Es sind eigentümliche, choreaartige, bis zu förmlichen Convulsionen sich steigende Bewegungen, die ohne Beeinträchtigung der Sensibilität und des Bewußtseins auftreten. Die Tiere gehen schließlich an den Folgen einer Lähmung der motorischen Gebiete des Centralnervensystems zugrunde. Die genannten Erregungssymptome werden auch an Katzen und Tauben beobachtet. Ein Teil der Erscheinungen, welche die Encephalopathia saturnina bei Menschen bilden, darunter die epileptiformen, mit Koma gepaarten Krämpfe, sind unzweifelhaft direkte Bleiwirkungen, während ein anderer Teil derselben, namentlich die psychischen Exaltations- und Depressionszustände, der Kopfschmerz und die Amaurose, ähnlich wie die Symptome der chronischen Alkoholvergiftung, als Folgen einer längere Zeit anhaltenden primären Wirkung aufzufassen sind.

Die Arthralgia saturnina, welche an Menschen eine häufige Erkrankungsform der chronischen Bleivergiftung bildet, ist an Tieren nicht beobachtet worden. Heftige Schmerzen in den Gelenken und den zunächst liegenden Muskeln, sowie krampfartige Contractionen der letzteren, welche an den Extremitäten häufig die Flexoren, am Rumpf die Extensoren des Rückens, am Thorax alle Muskeln befallen, sind die Symptome der Arthralgie, über deren Genese sich nichts Sicheres angeben läßt.

Durch die acute Bleiwirkung auf den Darm werden an Hunden und Katzen verstärkte peristaltische Bewegungen und krampfartige Contractionen des Darmrohres mit heftigen Kolikschmerzen, an Kaninchen bloß einfache Durchfälle hervorgerufen. Da der Darm durch Atropin wieder in Ruhe versetzt wird, so hängen die Contractionen von einer Erregung der motorischen Darmnerven ab.

Bei der Bleikolik, welche an Menschen die häufigste Krankheitsform der chronischen Bleivergiftung ist, spielen die anfallsweise auftretenden Darmcontractionen die Hauptrolle. Indessen scheinen auch in anderen Unterleibsorganen direkt

von der Bleiwirkung abhängige krampfhaft Zustände vorzukommen. An benachbarten Organen können letztere auf reflektorischem Wege entstehen. Die Beschaffenheit des Pulses, welcher verlangsamt, voll und hart ist, hängt anscheinend von der durch die Compression der Darmgefäße bedingten Anhäufung des Blutes in den übrigen Organen ab.

Die **Ausscheidung des Bleis** findet mit dem Harn und auch in den Darm statt. Der Gebrauch von Jodkalium begünstigt den Übergang des Bleis in den Harn (Melsens, 1849; Öttinger: Annuschat¹⁾). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bleipräparaten und Jodkalium kommt auch eine verstärkte Resorption von Blei als Folge einer Ätzung der Schleimhäute durch das im Magen gebildete Jodblei in Frage. Die vermehrte Resorption kann dann die Veranlassung einer gesteigerten Ausscheidung sein.

Die Galle enthält nur dann Blei, wenn die Zufuhr des letzteren in den Magen eine reichliche ist. Bei Verabreichung geringerer Mengen ist die Galle frei davon, selbst wenn die Leber sich noch bleihaltig erweist (Annuschat²⁾).

Die geschilderten Bleiwirkungen haben nur eine toxiologische Bedeutung: für therapeutische Zwecke werden sie nicht verwendet. Die Bleiverbindungen dienen gegenwärtig lediglich als **local wirkende Adstringentien**, über deren Bedeutung oben (S. 496 u. 497) das nötige gesagt ist. Doch muß noch bemerkt werden, daß die innerliche Anwendung besonders bei Magen- und Darmerkrankungen zu vermeiden ist, weil infolge der Resorption die chronische Bleivergiftung entstehen kann.

Vor nicht sehr langer Zeit glaubte man bei innerlicher Darreichung von essigsauerm Blei auch auf entferntere Organe, z. B. auf die Lunge, bei Blutungen derselben blutstillend und bei Entzündungen adstringierend wirken zu können.

1. **Plumbum aceticum**, Bleiacetat, Bleizucker, $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 + 3\text{H}_2\text{O}$: in 2,3 Wasser löslich. Gaben 0,05—0,1 täglich bis 0,3!

2. **Plumbum aceticum crudum**, rohes Bleiacetat.

3. **Liquor Plumbi subacetici**, Acetum Plumbi, Bleiessig. Bleiacetat 3, Bleiglätte 1, Wasser 10. Klare, durch die Kohlensäure der Luft sich trübende Flüssigkeit.

1) Annuschat, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**. 261. 1879

2) Annuschat, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7**. 45. 1877.

4. **Aqua Plumbi**, Bleiwasser. Bleiessig 1, destill. Wasser 49. Es darf etwas trübe sein

5. **Unguentum Plumbi**, Bleisalbe. Bleiessig 1, Wollfett 1, Paraffinsalbe 8.

6. **Unguentum Plumbi tannici**, Tannin-Bleisalbe. Gerbsäure 1, Bleiessig 2, Schweineschmalz 17.

*7. **Plumbum jodatum**, Jodblei; in 200 Wasser löslich. Schwaches Ätzmittel.

Bleiglätte, Mennige und Bleiweiß dienen als Pflasterbestandteile und sind als solche ganz indifferent.

16. Gruppe des Zinns.

Das **Zinn** gehört zu den Metallen, deren Salze von der unversehrten Schleimhaut des Magens und Darmkanals nicht resorbiert werden. Doch kann bei längerer Aufnahme größerer Mengen allmählich Ätzung und Resorption eintreten, was aber nur bei Versuchen an Tieren in Betracht kommt. Vergiftungen an Menschen durch das Zinn sind nicht bekannt, und deshalb pflegt man die kupfernen Kochgeschirre und andere zur Aufnahme von Nahrungsmitteln dienende Geräte zu verzinnen. Die hier in Betracht kommenden „Zinnwirkungen“ hängen wahrscheinlich von den elementaren Kationen ab und nicht von den sauerstoffhaltigen Anionen.

Bei der Einspritzung des Zinns in das Blut in Form des weinsauren Zinnoxydulnatriums oder des dem Bleitriäthyl entsprechenden essigsäuren Zinntriäthyls (vergl. oben S. 570) kann der Tod in wenigen Stunden durch Lähmung des Centralnervensystems erfolgen. Nach der Injection der kleinsten tödlichen Gaben des Doppelsalzes in das Blut von Kaninchen verhalten sich die Tiere 2—3 Tage lang meist völlig normal oder bieten nur die Erscheinungen von Mattigkeit und Trägheit; dann erst stellen sich Vergiftungserscheinungen ein: allgemeine Schwäche und Abnahme der Bewegungsfähigkeit, erst Muskelzuckungen und dann Krämpfe, Durchfälle, aber nie blutige, bei Hunden auch Erbrechen. Der Tod erfolgt erst am 5. oder 6. Tage durch allgemeine Lähmung des Centralnervensystems. Bei der Sektion zeigt sich die Darmschleimhaut stark hyperämisch und katarrhalisch afficiert.¹⁾

Bemerkenswert ist, daß nach der Einspritzung kleinerer

1) White, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 53. 1880.

Gaben der Metalllösung in das Blut bis zum Eintritt der Vergiftung mehrere Tage vergehen können, daß also erst in dieser Zeit die zur Vergiftung erforderlichen Mengen von Zinn aus dem Blute in die Gewebe resorbiert werden.

17. Gruppe des Wismuts.

Als **locale Mittel** werden im Wasser unlösliche Wismutpräparate bei Magen- und Darmerkrankungen, bei Hautkrankheiten und als Antiseptica bei der Wundbehandlung angewendet.

Das basisch salpetersaure Wismut ist in Wasser unlöslich und deshalb unter gewöhnlichen Verhältnissen unwirksam. Selbst in den Magen kann das völlig arsenfreie Präparat in größeren Mengen gebracht werden, ohne Schaden zu verursachen. Doch wird dabei ein kleiner Teil in der sauren Magenflüssigkeit gelöst und wirkt dann adstringierend und antiseptisch.

Da die Lösung, d. h. die Umwandlung in die wirksame Verbindung, durch die Verdünnung der Magensäure beschränkt ist, so kann man dieses Präparat in solchen Fällen mit Vorteil anwenden, in denen es darauf ankommt, einen gleichmäßigen gelinden Grad jener Wirkung längere Zeit, wochen- und selbst monatelang, zu unterhalten. Wismutvergiftungen sind darnach nicht beobachtet worden, weil die Schleimhaut dabei nicht so weit verändert wird, daß eine Resorption eintreten kann (vergl. oben S. 502 u. 528).

Bei der Darreichung größerer Mengen von Wismutsubnitrat, Bismutum subnitricum, zum Zweck der Untersuchung mit Röntgenstrahlen hat man bei Kindern in zwei Fällen tödlich verlaufende Vergiftungen beobachtet, die dadurch hervorgerufen waren, daß aus der Salpetersäure des Wismutsubnitrats salpetrige Säure entstanden war und daß diese dann eine Methämoglobinbildung im Blute verursacht hatte. Die Bildung und Resorption von Nitriten aus Wismutsubnitrat ließ sich auch an Kaninchen nachweisen.¹⁾

Statt des basischen Wismutnitrats werden in neuester Zeit für die gleichen Zwecke, auch innerlich bei Durchfällen und anderen Darmerkrankungen, verschiedene andere Wismutverbindungen angewendet, das

1) Boehme, Über Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 441. 1907.

basisch gallussaure Wismut unter dem Namen Dermatol, das gallussaure Wismutoxyjodid als Airol, sowie verschiedene Wismuteiweißverbindungen, darunter die Bismutose.

Allgemeine Wismutwirkungen lassen sich an Tieren durch Einspritzen von weinsaurem Wismutoxydnatriums unter die Haut oder in das Blut hervorrufen (vergl. H. Meyer und Steinfeld¹⁾). Bei der acuten Vergiftung bilden anfallsweise auftretende klonische und tonische Krämpfe das Hauptsymptom, und der Tod erfolgt während eines solchen Anfalls. An curarisierten Tieren sinkt der Blutdruck infolge centraler Lähmung der Gefäßnerven und gleichzeitiger Abschwächung der Herztätigkeit, die durch einen lähmungsartigen Zustand der motorischen Herznerven bedingt wird. Bei chronischem Verlauf der Vergiftung ist der Verdauungskanal in hervorragender Weise beteiligt. Es stellen sich Appetitverlust, Erbrechen, Durchfälle mit Tenesmen und, außer an Kaninchen, Stomatitis mit Schwellung und Geschwürsbildung an der Mundschleimhaut ein. Dazu kommen Unsicherheit der Bewegungen und mehr oder weniger starke, nur bei sehr langsamem Verlauf fehlende tetanische Krämpfe, Abmagerung, Albuminurie und schließlich Tod unter zunehmender Lähmung.

Im Dickdarm, namentlich im Coecum und dem Wurmfortsatz, zeigt die Mucosa in ihrer ganzen Dicke eine von Schwefelwismut herrührende Schwarzfärbung.²⁾ Daneben finden sich Geschwürsbildungen; in den Nieren tritt parenchymatöse Nephritis auf.

Bei Menschen hat man nach der Anwendung des basischen Wismutnitrats als Verbandmittel infolge der Resorption des Metalloxyds von den Wundflächen ähnliche Erscheinungen auftreten sehen, und zwar: Stomatitis mit Schwellung und Bildung von Pseudomembranen in der Mundhöhle, Schwarzfärbung am Rande des Zahnfleisches, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Leibscherzen, Durchfälle, Albuminurie mit körnigen Cylindern im Harn. In tödlich verlaufenen Fällen fand sich im Dickdarm die gleiche Schwarzfärbung (Kocher, 1882; Mahne, 1905), wie sie an Tieren experimentell hervorgerufen werden kann.

1) Steinfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 40. 1885.

2) Vergl. die farbige Abbildung bei Steinfeld.

Die Schwarzfärbung und die Geschwürsbildungen entstehen dadurch, daß das in den Blut- und Lymphcapillaren circulierende Metall in diesen durch den an Tieren regelmäßig nur im Dickdarm, nicht aber im Magen und Dünndarm vorhandenen Schwefelwasserstoff niedergeschlagen wird. Das verursacht dann an der Schleimhaut neben der Schwarzfärbung Stase des Blutes, nekrotischen Zerfall und Substanzverluste. Alle diese Veränderungen treten bei Fütterung der Tiere mit faulem Fleisch, infolge der Zufuhr von Schwefelwasserstoff, in verstärktem Maße auf, bleiben dagegen bei gleichzeitiger innerlicher Verabreichung von Wismutnitrat aus, weil dabei der Schwefelwasserstoff gebunden und an dem Eindringen in die Darmwand verhindert wird (H. Meyer und Steinfeld).

Auch diese Tatsachen beweisen, daß der innerliche Gebrauch von Metallverbindungen außer durch Ätzung und Adstringierung auch dadurch nützlich sein kann, daß durch sie Schwefelwasserstoff gebunden und sein schädlicher Einfluß auf die Darmwand verhindert wird. Zu diesen Metallverbindungen können das Eisenoxydhydrat, das Ferratin, der Kalomel und die folgenden Wismutverbindungen gerechnet werden.

1. **Bismutum subnitricum**, Magisterium Bismuti, basisches Wismutnitrat. Weißes, sauer reagierendes, in Wasser unlösliches Pulver. Gaben 0,2—1,0, täglich bis 4,0.

2. **Bismutum subgallicum**, basisches Wismutgallat, Dermatol. In Wasser unlöslich.

18. Gruppe des Aluminiums.

Die sämtlichen löslichen Aluminiumsalze verhalten sich in bezug auf ihre **locale Wirkung** wie die Salze der schweren Metalle. Sie bilden Tonerdealbuminate, deren Beschaffenheit sie zu kräftigen Adstringentien macht, welche auch innerlich an der Magen- und Darmschleimhaut Verwendung finden dürfen, weil sie nicht wie die Bleisalze infolge von Resorption zu Vergiftungen Veranlassung geben.

Eine **Resorption der Tonerde** vom intacten und auch während der Zufuhr von Aluminiumverbindungen intact bleiben- den Magen und Darmkanal scheint überhaupt nicht zu erfolgen, wie namentlich die auf Veranlassung des Preußischen Kriegs-

ministeriums von Plagge und Lebbin¹⁾ ausgeführten Untersuchungen über die in gesundheitlicher Hinsicht zulässige Verwendung von Feldflaschen und Kochgeschirren aus Aluminium beim Militär ergeben haben. Zwei Laboratoriumsdiener, welche fast anderthalb Jahre lang täglich in Aluminiumgeschirren bereitete oder aufbewahrte Speisen und Getränke — Fleisch, Gemüse, Kaffee — verzehrten, blieben völlig gesund und verhielten sich normal. Im Harn wurde nur einmal Aluminium gefunden. In den Organen von 10 Kaninchen, welche 10 Tage bis 2½ Monate lang täglich 0,1–0,4 g Tonerde in Form des Natrium-Aluminiumtartrats mit dem Futter erhalten hatten und völlig gesund geblieben waren, wurde mit Ausnahme von zwei Fällen keine Spur von Tonerde gefunden (Plagge und Lebbin).

Auch bei der subcutanen Application und selbst bei der Einspritzung in das Blut verbreitet sich das Aluminium nur sehr langsam in den Geweben. Wohl infolge seiner Ausscheidung in den Darmkanal entwickeln sich dabei Erscheinungen seitens des letzteren. Die Freßlust der Tiere hört auf, die Darmentleerungen sind unterdrückt, es kommt wohl auch zum Erbrechen. Die spezifischen Ionenwirkungen bestehen in einer allmählich zunehmenden Lähmung des Centralnervensystems, wobei die frühzeitige und hochgradige Abnahme der Sensibilität bemerkenswert ist. Von Krampferscheinungen stellten sich nur Zittern und Zuckungen am Kopf, beim Gehen auch Schleuderbewegungen der Extremitäten ein.

Siem²⁾ wendete für die Versuche, die zu den vorstehenden Resultaten führten, das weinsaure Aluminium-Natrium an. Bei der Einspritzung verhältnißmäßig großer Gaben in das Blut trat der Tod erst nach 1–1½ Wochen ein. Die tägliche subcutane Injection kleiner Gaben an Hunden, Katzen und Kaninchen führte innerhalb 3–4 Wochen zum Tode, nachdem im ganzen 0,25–0,30 g Al_2O_3 pro kg Tier verbraucht waren. Döllken³⁾ fand an Tieren, die in dieser Weise zugrunde gegangen waren, Degeneration der Fasern verschiedener Nervenwurzeln und Veränderungen an Nervenzellen.

1) Plagge u. Lebbin, Über Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium. Veröffentl. a. d. Gebiete des Militärsanitätswesens. 3. Heft. Berlin 1893.

2) Siem, Über d. Wirkung des Aluminiums und des Berylliums auf d. tier. Organism. Diss. Dorpat 1886.

3) Döllken, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 40. 98. 1897.

In der Praxis kommt unter den Aluminiumsalzen als universales **Adstringens** in den verschiedensten Fällen vorzugsweise der Kalialaun zur Anwendung. Er reagiert wegen der schwach basischen Eigenschaften der Tonerde im Gegensatz zu den Doppelverbindungen der schweren Metalle in bedeutendem Grade sauer und verhält sich deshalb an den Applicationsstellen wie die einfachen Metallsalze. Dies gilt in gleicher Weise für alle Aluminiumsalze, also auch für das Sulfat und Acetat, sowie für das unter dem Namen Alummol als Ersatz des Alauns empfohlene naphtholsulfonsaure Salz. Im Übermaß angewendet wirken der Alaun und die übrigen Tonerdeverbindungen nicht adstringierend (vergl. oben S. 497), sondern verursachen Entzündung, die sogar mit stärkerer Exsudation verbunden sein kann.

Da die Tonerde eiweißartige und viele andere organische Stoffe zu fällen vermag, so wirken ihre Salze in bedeutendem Maße fäulnißwidrig. Zur Desinfection von Latrinen, Ableitungskanälen und dergl. hat man das Chloraluminium empfohlen und unter dem Namen Chloralum in den Handel gebracht. Es ist ein ganz zweckmäßiges Präparat, falls der Preis die Anwendung ausreichender Mengen nicht verbietet.

1. **Alumen**, Kali-Alaun, $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 + 12\text{H}_2\text{O}$; in 10,5 Wasser löslich. Gaben 0,1–0,5, täglich bis 3,0. Äußerlich für die verschiedensten Zwecke in Lösungen von 1–5%.

2. **Alumen ustum**, gebrannter Alaun; durch Erhitzen entwässert. Wirkt durch Wasserentziehung stärker ätzend und desinficierend als die übrigen Tonerdepräparate.

3. **Aluminium sulfuricum**, Aluminiumsulfat, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 + 18\text{H}_2\text{O}$; in 1,2 Wasser, nicht in Weingeist löslich.

4. **Liquor Aluminii acetici**, Aluminiumacetatlösung. Aus Aluminiumsulfat, Essigsäure und Calciumcarbonat dargestellte, filtrierte Flüssigkeit, 7–8% basisches Aluminiumacetat enthaltend.

Der Phosphor.

Der Phosphor ist nur in der gewöhnlichen, sogenannten weißen oder gelben Modification giftig, und zwar als solcher, nicht durch Umwandlungsprodukte, die vielleicht im Organismus entstehen könnten. Wahrscheinlich ist das unveränderte Molecül, P_4 , wirksam. Eine Entstehung freier Atome, P, im Organismus erscheint unwahrscheinlich.

Die Modification, welche man als amorphen oder roten Phosphor bezeichnet, ist wegen der völligen Unlöslichkeit und Nichtflüchtigkeit unresorbierbar und daher ungiftig. Doch können Verunreinigungen mit gewöhnlichem Phosphor ihn giftig machen. Die unterphosphorige und phosphorige Säure sind nur im freien Zustande wie andere Säuren giftig, nicht in Form ihrer Natriumsalze. Von dem Phosphorwasserstoff, der in eigenartiger Weise wirkt, wird weiter unten die Rede sein.

Auch die gewöhnliche Modification, der sogenannte gelbe Phosphor, ist im wesentlichen nach Maßgabe seiner Flüchtigkeit resorbierbar. Seine Dämpfe durchdringen die Gewebe, verbreiten sich im Organismus und wirken direkt vergiftend auf die Organelemente, insbesondere auf die Stätten der Stoffwechselvorgänge. Bei der Resorption kommt allerdings auch als Lösungsmittel des Phosphors die Galle in Betracht. Während 100 g Wasser nur 0,22 mg Phosphor aufnehmen, lösen 100 g Galle im Mittel 17,7 mg (Buchheim und Hartmann¹⁾). Dennoch erfolgt die Resorption bei innerlicher Darreichung sehr langsam, und die Vergiftungserscheinungen entwickeln sich nur allmählich, meist erst im Verlaufe von mehreren Tagen nach der Einverleibung.

Die kleinen Mengen von Phosphor, welche allmählich resorbiert werden, könnten keine Vergiftung hervorrufen, wenn der Phosphor im Blute oder in den Geweben oxydiert würde. Er bleibt aber unverändert, weil im tierischen Organismus durch die hier stattfindenden fermentativen Oxydationsvorgänge nur wasserstoffhaltige Substanzen oxydiert werden. In Dampfform kann er in die Lungenluft und dann in Form von Oxydationsprodukten in die Atemluft gelangen.

Der Phosphor ist ein fast reines Stoffwechselgift, während seine Wirkungen auf Nerven und Muskeln in den Hintergrund treten.

Die einzige bekannte localisierte direkte Wirkung ist eine **Lähmung des Herzens**, die sich leicht an Fröschen zur Anschauung bringen läßt und an Säugetieren nach Einführung größerer Gaben in den Magen eine langsame aber stetige Herabsetzung des Blutdrucks bewirkt, aber auch oft plötzlich den Tod verursacht (H. Meyer²⁾).

1) Hartmann, Zur acuten Phosphorvergiftung. Diss. Dorpat 1866.

2) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 14. 313. 1881.

Tiefgreifend ist der **Einfluß des Phosphors auf den gesamten Stoffwechsel**. Er verursacht in Vergiftungsfällen an Menschen und in Versuchen an hungernden Hunden infolge verstärkten Eiweißzerfalls eine hochgradige Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn.

An Menschen ist nach den Untersuchungen von Münzer¹⁾ die Stickstoffausscheidung an den ersten Tagen der Vergiftung infolge der durch die Erkrankung, namentlich durch das Erbrechen, bedingten mangelnden Nahrungsaufnahme sehr gering. Sie steigt dann aber trotz des fortbestehenden Hungerzustandes rasch an und kann eine ganz ungewöhnliche Höhe erreichen. In einem der Vergiftungsfälle z. B. fanden sich im Harn an dem einen Tage nur 3,8 g Stickstoff, am darauf folgenden dagegen nicht weniger als 17 g.

Das gleiche Resultat hatten schon frühere Versuche an hungernden Hunden ergeben. In einem Versuche von Storch²⁾ (1865) betrug die Harnstoffausscheidung am 3. Tage der Vergiftung das Vierfache der Menge, die der Harn täglich im Durchschnitt an 6 Hungertagen vor der Vergiftung enthalten hatte. Auch in den Versuchen von Bauer³⁾ und von Cazeneuve⁴⁾ stieg bei hungernden Hunden die Stickstoffausscheidung nach der Vergiftung bis auf das 3—4fache der Menge vor der letzteren. An Hühnern steigt die Ausscheidung der Harnsäure und des Gesamtstickstoffs unter dem Einfluß des Phosphors ebenfalls in hohem Maße (Fraenkel u. Röhm ann⁵⁾). Bei stündlichen Harnstoffbestimmungen, die F. A. Falek⁶⁾ nach subcutaner Einspritzung von Phosphoröl an Hunden während eines Tages vornahm, machte sich, vielleicht als Folge der Herzwirkung, ein verminderter Stickstoffumsatz bemerkbar.

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung hängt nicht bloß von einer Vermehrung der Harnstoffmenge ab, die in manchen Fällen sogar relativ vermindert ist, sondern es beteiligen sich daran auch andere normale Harnbestandteile sowie abnorme Produkte. Zu den ersteren gehört das Ammoniak, zu den letzteren, abgesehen vom Eiweiß, das hier nicht in Betracht kommt, Leucin, Tyrosin und peptonartige Substanzen.

Das Verhältniß des Ammoniaks zum Harnstoff stieg an Hunden von 3 auf 6—7:100 (Engelien⁷⁾), bei Menschen betrug dieses Verhältniß

1) Münzer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **52**. 199. 1894.

2) Storch, Arch. f. ex. Path. u. Pharmakol. **7**. 377. 1877. Übersetzung a. d. Dänischen von Falek.

3) Bauer, Ztschr. f. Biolog. **7**. 63. 1871; **14**. 527. 1878.

4) Cazeneuve, Gaz. méd. de Paris. 1879. 667.

5) Fraenkel u. Röhm ann, Ztschr. f. physiol. Chem. **4**. 439. 1880.

6) Falek, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7**. 402. 1877.

7) Engelien, Über d. Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Phosphorvergiftung. Diss. Königsberg 1887.

nach den Bestimmungen von Münzer¹⁾ für den Ammoniakstickstoff im Vergleich zum Gesamtstickstoff 5—18, im Mittel 10,6:100, gegen den normalen Durchschnitt von 5—6:100, wie er sich aus den von Coranda²⁾ an sich selbst gefundenen Zahlen berechnen läßt. Die vermehrte Ammoniakausscheidung hängt nach Münzer von einer vermehrten Bildung saurer Produkte ab, denn sie hört bei Mensche nach der Aufnahme von Natriumcarbonat auf und bleibt bei Kaninchen überhaupt aus, weil diese Tiere an Säuren kein Ammoniak abgeben (vergl. oben S. 478 u. 479).

Das Auftreten von Leucin, Tyrosin und peptonartigen Substanzen im Harn wiesen Schultzen und Rieß³⁾ nach. Zuweilen ist der Harn reich an Pepton (Robitschek), in anderen Fällen wurde es vermißt (Münzer). Der Nachweis gründet sich auf die sogenannte Biuretreaktion. Doch kommt bei Phosphorvergiftung, wenigstens im Hundeharn, ein peptonartiger Körper vor, der diese Reaktion nicht gibt (Harnack⁴⁾). Vielleicht handelt es sich dabei um eine Vermehrung der Uroprotsäure⁵⁾, die schon unter normalen Verhältnissen in reichlichen Mengen im Hundeharn vorkommt.

Von stickstofffreien Substanzen, die bei der Phosphorvergiftung im Harn auftreten, ist das Vorkommen der Fleischmilchsäure bei Menschen und Tieren bemerkenswert. Dieser Säure ist die Neutralisation der Alkalien im Blute mit Phosphor vergifteter Kaninchen zuzuschreiben (vergl. H. Meyer⁶⁾).

Von den unorganischen Bestandteilen des Harns tritt im letzteren die Phosphorsäure in vermehrter Menge auf (Münzer). Ob es sich dabei um eine verstärkte Zersetzung von Nucleinsäure oder Lecithin handelt, muß als unentschieden bezeichnet werden. Den Gehalt der Leber an Lecithin fand Heffter⁷⁾ um die Hälfte vermindert.

Zu Anfang der Phosphorvergiftung bei Hunden mit Gallenblasenfistel ist die Bildung und Absonderung der absoluten Menge des Gallenfarbstoffs vermehrt, was zu Icterus führt; dann wird sie vermindert, und zuletzt tritt infolge der Resorption des Gallenfarbstoffs aus den Geweben wieder

1) Münzer, a. a. O. oben S. 581.

2) Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 86. 1879.

3) Schultzen u. Rieß, Annal. d. Charité-Krankenhauses. **15**. 1. 1869.

4) Harnack, Berlin. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 47.

5) Vergl. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40**. 29. 1897.

6) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14**. 332. 1881; **17**. 312. 1883.

7) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 97. 1890.

eine gesteigerte Ausscheidung ein (Stadelmann¹). Der Gallenfarbstoff entstammt wahrscheinlich dem Hämoglobin, als Folge der Zerstörung roter Blutkörperchen, da Vogel², wenigstens bei Hühnern, nach Vergiftung mit kleinen Gaben Phosphor eine bedeutende Abnahme der absoluten Zahl der Blutkörperchen und der Menge des Hämoglobins gefunden hat.

Die Gallenmenge nimmt von Anfang an erst wenig, dann in stärkerem Maße ab (Stadelmann).

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung ist mit einer gleichzeitigen Verminderung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung verbunden (Bauer³). Alle diese Folgen der Vergiftung mit Phosphor sowie die Beschaffenheit der erwähnten, im Harn auftretenden Stoffwechselprodukte führen zu der Annahme, daß das Wesen der durch den Phosphor verursachten Veränderungen des Stoffwechsels einerseits in einer Steigerung der unter Wasseraufnahme verlaufenden sogenannten hydrolytischen Spaltungen, namentlich der stickstoffhaltigen Gewebsbildner, und andererseits in einer Hemmung der unter Wasseraustritt und Wasserbildung zustande kommenden Synthesen und der oxydativen Vorgänge besteht. Eine solche Hemmung erfährt die synthetische Hippursäurebildung in der Niere, wenn man durch die letztere mit Benzoësäure und Glykokoll versetztes phosphorhaltiges Blut leitet (Hauser⁴). Die durch Spaltung namentlich des Gewebseiweißes entstehenden, unter normalen Verhältnissen bloß intermediären Stoffe werden dem entsprechend nicht in die Endprodukte umgewandelt und gehen in den Harn über oder bleiben als Fett im Organismus.

Im Laufe der Vergiftung treten **in den verschiedensten Organen Ernährungsstörungen** auf, unter denen die Verfettungen der Leber, der Nieren, des Herzmuskels und der übrigen quergestreiften Muskeln die Hauptrolle spielen. Die oft enorme Entwicklung der **Fettleber** ist eine besonders typische Erscheinung. Doch herrscht über ihre Natur und Genese noch manche Unklarheit. Es kann zunächst als feststehend

1) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**, 270. 1888.

2) Vogel, Arch. internat. de Pharmacodyn. **10**, 187. 1902.

3) Bauer, Zeitschr. f. Biol. **7**, 63. 1871.

4) Hauser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**, 165. 1895.

angesehen werden, daß der procentische Fettgehalt der Trockensubstanz der Leber vermehrt ist. Dagegen hat sich bisher nicht ermitteln lassen, ob es sich dabei ausschließlich um eine absolute Zunahme der Fettmenge handelt oder ob die letztere daneben auch infolge von Zerfall und Resorption anderer Leberbestandteile eine relative Steigerung erfährt. Ebenso haben die bisherigen Untersuchungen noch keine endgültige Entscheidung darüber gebracht, ob das Fett bei der Phosphorvergiftung in der Leber neugebildet wird oder in die letztere aus anderen Organen einwandert oder hintransportiert wird. Die procentische Fettmenge des Gesamtorganismus hat man in Versuchen mit „Controlltieren“ bei der Phosphorvergiftung an Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Fröschen bald vermehrt und bald vermindert oder auch unverändert gefunden, so daß auch diese Versuche die Frage, ob Fettbildung oder Einwanderung, unentschieden lassen. Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß eine vermehrte Fettbildung die Folge des verstärkten Eiweißzerfalls ist, wie es Bauer (1871) annahm, daß dann aber das neugebildete und vorgebildete Fett in den meisten Organen einer verstärkten Zersetzung unterliegt, während es aus der schwer erkrankten Leber nicht mehr in den allgemeinen Stoffumsatz gelangen kann.¹⁾

Die Verfettung der Organe ist unabhängig von der lähmenden Wirkung des Phosphors auf das Herz. Es handelt sich nicht um eine Folge von Kreislaufstörungen. Die Verfettung der Organe trat an Kaninchen bei der Phosphorvergiftung ein, ohne daß der Blutdruck erheblich unter die Norm gesunken war und bevor die Alkalescenz des Blutes eine Verminderung erfahren hatte (H. Meyer²⁾).

An Kaninchen beobachtete Wegner³⁾ nach monatelanger Einverleibung kleiner Gaben von Phosphor Bindegewebswucherung an der Magenschleimhaut und in der Leber. Nach Gaben von 1,5—3,0 mg täglich wurden schon in kürzerer Zeit bei diesen Tieren und bei Hühnern an den Knochen ähnliche Veränderungen herbeigeführt, wie durch den Arsenik. Es bildete sich compacte Knochenmasse an Stelle der spongiosen.

1) Die Literatur bei Rosenfeld und bei S. Weber in „Ergebnisse der Physiologie“ 2. Jahrg. S. 64. 1903 und 3. Jahrg. S. 284. 1904.

2) H. Meyer, a. a. O. oben S. 582.

3) Wegner, Virchows Arch. 55. 11. 1872.

Bei der **acuten Phosphorvergiftung an Menschen** treten zunächst, spätestens einige Stunden nach Aufnahme des Phosphors, unangenehme und schmerzhaft empfundene Erscheinungen in der Magen- und Magengegend auf, die aber vorübergehen und meist einem anscheinend völligen Wohlbefinden Platz machen, so daß die Kranken sich außer Gefahr glauben. Dann stellen sich nach 2—3 Tagen die von der Resorption des Phosphors abhängigen lebensgefährlichen Folgen jener schweren Stoffwechselstörungen ein, deren Krankheitsbild im wesentlichen aus Collapserscheinungen zusammengesetzt ist, gepaart mit Magen- und Darmsymptomen, wie Schmerzen im Magen, Erbrechen, Stuhlentleerungen. Der Harn enthält die erwähnten Stoffwechselprodukte und die aus den verfetteten Nieren stammenden Bestandteile. Die ausgesprochenen Vergiftungen enden regelmäßig mit dem Tode. Bei der Sektion bestehen die hauptsächlichsten Befunde in Blutaustreten an verschiedenen Organen; an der Magenschleimhaut findet sich neben diesen eine eigenartige Entzündung der Magendrüsen (Gastroadenitis). Die Leber ist entsprechend der Fettanhäufung vergrößert.

Die sogenannte **chronische Phosphorvergiftung**, bei der die Nekrose des Unterkiefers die Hauptrolle spielt, aber auch andere Knochen beteiligt sein können, hängt nicht von den Phosphordämpfen, wie man regelmäßig angegeben findet, sondern von den durch Oxydation der letzteren an der Luft entstandenen Produkten ab, deren Natur noch unbekannt ist. Diese Vergiftung kommt häufig bei Arbeitern vor, welche mit der Herstellung von Streichhölzern unter Verwendung von gelbem Phosphor beschäftigt sind. Statt des letzteren wird für diesen Zweck das weit weniger giftige Phosphoresquisulfid¹⁾ P_4S_3 empfohlen.

Die therapeutische Anwendung des Phosphors erstreckte sich früher auf alle unheilbaren chronischen Krankheiten. Vor etwa drei Decennien wurde er zuerst von englischen Ärzten gegen Neuralgien warm empfohlen. Gegenwärtig hat die erwähnte Bildung fester Knochensubstanz an Stelle der spongiösen zu seiner Anwendung bei Osteomalacie geführt (Wegner²⁾; Sternberg³⁾). Hinsichtlich der Erfolge müssen

1) Vergl. Santesson und Malmgren, Über d. Wirkung des Phosphoresquisulfids. Skand. Arch. f. Physiol. 15. 259. 1903.

2) Wegner, a. a. O. oben S. 584.

3) Sternberg, Zeitschr. f. klin. Med. 22. H. 3. 1893. Literatur.

weitere Erfahrungen abgewartet werden. In noch ausgedehnterem Umfange hat man mit dem Phosphor seit der Empfehlung von Kassowitz (1883) therapeutische Versuche bei der Rachitis angestellt, deren Resultate von verschiedenen Seiten als günstige bezeichnet werden.

Die Gefahren, die mit dem Gebrauch des Phosphors verbunden sind, lassen es mindestens geboten erscheinen, dieses heftige und heimtückische Gift bei therapeutischen Versuchen nur mit der größten Vorsicht zu gebrauchen.

Der **Phosphorwasserstoff**, PH_3 , ist ein farbloses, knoblauchartig riechendes Gas, das nach den Versuchen von Dybkowsky bei einem Gehalt von 0,2% in der Atmungsluft Tiere in kürzester Zeit tötet, während 0,005 bis 0,010% ausreichend zu sein scheinen, den Tod in einigen Stunden herbeizuführen. Bei der direkten Application durch den Mastdarm töten 2 ccm Gas ein Kaninchen in einer halben Stunde (Dybkowsky). Vom Jodphosphonium, aus welchem auch im Magen Phosphorwasserstoff entsteht, betragen die tödlichen Gaben für Kaninchen 10–15 mg, entsprechend 2–3 mg PH_3 (Santesson und Malmgren¹⁾).

Die Wirkung ist ganz verschieden von der des Phosphors. Sie betrifft den Magen und Darmkanal, das Herz und das Centralnervensystem. Die Vergiftung verläuft sehr rasch. Zunächst stellen sich Erbrechen und namentlich Durchfälle ein, und der Tod wird unter Krämpfen durch Herz- und Respirationslähmung herbeigeführt, die anscheinend gleichzeitig eintreten. Das Blut zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

Phosphorus, Phosphor, P_4 . Weiße oder gelbliche, cylindrische Stücke. Schmelzpunkt (unter Wasser) 44°. Gaben 0,001!, täglich 0,003!

Der rote amorphe Phosphor ist weder flüchtig noch in irgend einer Flüssigkeit löslich und deshalb ganz ungiftig.

1) Die Literatur über Phosphorwasserstoffvergiftung bei Santesson und Malmgren, Einiges über d. Wirkung von Jodphosphonium. Skand. Arch. f. Physiol. 15. 420. 1904, und Santesson, Versuche über die Wirkung von Phosphorwasserstoff. Aus der Festschrift für Pawlow. St. Petersburg 1904.

Register.

Abführmittel 377; durch Verstärkung der Peristaltik wirkende Pflanzenbestandteile 377, Kalomel 555, Salze 443, 477, Schwefel 469.

Absinthin 351.

Absinthol = Thujon 351.

Acetanilid = Antifebrin 245. **248.** 258.

Aceton 62.

Acetum 483.

— aromaticum 483.

— Plumbi 573.

— pyrolignosum crudum 484.

— pyrolignosum rectificatum 484.

— Scillae 313.

Acetylen 19.

Acetylsalicylsäure = Aspirin **261.**

Acetyltropin 167.

Achillea 353.

Achilleïn 353.

Acidum aceticum 483.

— aceticum dilutum 483.

— acetosalicylicum 264.

— arsenicosum 518.

— benzoicum 264.

— boricum 483.

— camphoricum 284.

— carbolicum 273.

— carbolicum liquefactum 273.

— chromicum 494.

— citricum 484.

— formicicum 483.

— hydrobromicum 483.

— hydrochloricum 483.

— hydrochloricum dilutum 483.

— lacticum 484.

Acidum nitricum 483.

— nitricum crudum 483.

— nitricum fumans 483.

— phosphoricum 483.

— salicylicum 264.

— sulfuricum 483.

— sulfuricum crudum 483.

— sulfuricum dilutum 483.

— tannicum 399.

— tartaricum 484.

— trichloraceticum 483.

Acocantherin 289.

Acocanthin 290.

Acoin 159.

Aconine 209.

Aconitin 209.

Aconitingruppe 209.

Acorin 348.

Aeroleïn 23. 341.

Adenin 94.

Adeps benzoatus 264.

— Lanae anhydr. 361.

— Lanae c. aqua 361.

— suillus 361.

Adonidin 289.

Adrenalin 143.

Adrenalingruppe 143.

Adstringentien 396, Allgemeines 396.495, Gerbsäuren 397, Metallsalze 495—501, Tonerdeverbindungen (Alaun) 579.

Äther = Äthyläther **35.** 37. 67.

— aceticus 66.

— bromatus 68.

— pro Narcosi 67.

- Äther der Fettreihe 18.
 Ätherische Öle 339.
 Ätherische Öle des chinesischen Tees 108.
 Ätherweingeist s. Spir. aether. 66.
 Äthyläther = Äther.
 Äthylalkohol = Alkohol = Wein-
 geist.
 Äthylbromid 34. 68.
 Äthylchlorid 22.
 Äthylenchlorid 33.
 Äthylidenchlorid 33.
 Äthylmorphin = Dionin 137.
 Ätzende Alkalien, therapeut. An-
 wendung 454.
 Ätzflüssigkeit s. Liquor corrosivus.
 Ätzkali 454. 466.
 Ätzkalk als Desinfektionsmittel 455.
 Ätzmittel, Filhossches 454.
 Ätzpaste, Wiener 454.
Ätzung, chem. der Gewebe 403. 451.
 495.
 — chirurgische 451. 454.
 — durch Alkalien 454.
 — durch Mineralsäuren 472.
 — durch Metallsalze 495.
 Agar-Agar 336.
 Agaricin = Agaricinsäure.
 Agraricinsäure 330. 331.
Agaricinsäuregruppe 330.
 Agrostemma-Sapotoxin 314. 315.
 Akazgin 117.
 Alanin 20.
 Alantol 272.
 Alaun, Kalialaun 579. 579.
 Albaspidin 392.
 Albopannin 393.
 Alcohol absolutus 66.
 Aldehyde der Fettreihe 19. 23.
 Alkalescenz 457.
 Alkalien 453.
Alkaliengruppe 454.
 Alkalisalze, neutrale 404.
 Alkaloide 110.
 Alkohol 21. 23. 40. 49. 50. 66.
 Alkohole, einsäurige der Fettreihe 18.
Alkohol- u. Chloroformgruppe 18.
 Alkoholvergiftung 62. 63.
 Allylalkohol 19.
 Allyläther 23.
 Aloë 384. 386. 388.
 Aloïne 384. 386. 388.
 Alphol 262.
 Alumen 579.
 — ustum 579.
Aluminiumgruppe 577.
 Aluminiumacetatlösung 579.
 Aluminiumsulfat 579.
 Aluminium sulfuricum 579.
 Alummol 579.
 Alypin 159.
 Amanita pantherina (Panther-
 schwamm) 178.
 Amanita phalloides (Knollenblätter-
 schwamm) 179.
 Ameisenbäder 475.
 Ameisensäure 474. 483.
 Aminoacetobrenzcatechin 147.
 — methyl- u. äthyläther 147.
 Aminocampher 283.
 p-Aminophenol 247.
 Aminosäuren 19.
 Ammoniacum 363.
 Ammoniak 84. 479. 480.
 Ammoniakbasen 20. 84.
Ammoniakgruppe 84.
 Ammoniakgummi 363.
 Ammoniumbasen 84. 117.
 Ammonium bromatum 442.
 — carbonat 84. 85.
 — carbonicum 88.
 — causticum 87.
 — chloratum 442.
 — chloratum ferratum 539.
 Amygdalae amarae 93.
 — dulces 336.
 Amygdalin 88. 89.
 Amylacetat 70.
 Amylen 39.
 Amylenhydrat 45.
 Amylenum hydratum 67.
 Amylium nitrosum 74.
 Amylnitrit 68. 74.
Amylnitritgruppe 68.

- Amylum tritici 335.
 Anästhesie durch Kälte 22.
 Anästhesin 159.
Anästhetica 26. 67.
Analeptica 51. 66.
 Anemonin 374.
 Anethol 88. 347.
 Angelica 349.
 Angelicabitter 350.
 Angelicin 349.
 Anhalamin 139.
 Anhalin 139.
 Anhalonin 139.
 Anhalonidin 139. 140.
 Anilin 246.
 Anilide 245.
 Anion 401.
 Anis 347. 347.
 Aniscampher = Anethol 88. 347.
 Anisotonische Lösungen 406.
 Anozol 66.
Anthelminthica 389.
 Anthracen- u. Anthrachinonderivate 383. 385.
 Antiarin 289.
 Antifebrin = Acetanilid.
 Antimon 518.
Antimongruppe 518.
 Antimonchlorür = Butyrum Antimonii 501.
 Antimonwasserstoff 518.
 Antipyrin 248. 258.
Antipyringruppe 244.
Antiseptica s. Desinfektionsmittel.
 Antiseptol 272.
 Antithermin 245.
 Apalachentee 94.
 Apoatropin 162.
 Apocynin 289. 290.
 Apocynin 289.
 Apomorphin 200.
Apomorphingruppe 200.
 Apomorphinum hydrochloricum 204.
 Aqua amygdalarum amararum 93.
 — Calcariae 467.
 — carbolisata 273.
 — chlorata 491.
 Aqua Cinnamomi 347.
 — cresolica 273.
 — Foeniculi 347.
 — foetida antihysterica 342.
 — Menthae piperitae 340.
 — Picis 274.
 — Plumbi 574.
 — Rosae 240.
 Arabinsäure 336.
 Arbutin 400.
 Arecolin 180. 186.
 Arecolinum hydrobromicum 188.
 Argentum nitricum 551.
 — nitricum cum Kalio nitr. 551.
 Aristol = Dithymoldijodid 65. 272.
 Arnica 353. 354.
 Arnicin 354.
 Aromatische Reihe 258.
 Arrac 60.
 Arsen 504.
Arsengruppe 504.
 Arsenige Säure 504. 518.
 Arsenik 504.
 Arsensäure 504.
 Arsenwasserstoff 504.
 Arzneigewürze, scharfschmeckende 348.
 Asa foetida = Asant 342.
 Asant 342.
 Asaprol 272.
 Aseptol = Sozolsäure 272.
 Aspidin 392.
 Aspidinin 392.
 Aspidinol 392.
 Aspidosamin 203.
 Aspidospermin 203.
 Aspirin 261.
 Atropamin 162.
 Atropin 161. 163.
Atropingruppe 161.
 Atropin, methyliertes 171.
 Atropinum sulfuricum 175.
 Atroscin 162.
 Auramin = gelbes Pyoktanin 270.
 Aurantiamarin 347.
 Aurantiin 347.

- Bäder** 368, ätherische Öle u. andere flüchtige Substanzen 368, Alkalien 455, Kalmus 348, Moor- u. Schlamm-bäder 361, protrahierte 408, Säuren, Ameisen 474, Salze (Mutterlaugen u. Solen, Kochsalzquellen, Meerwasser) 415, Schwefelwässer 467, Wasser 408.
- Bärentraube** s. *Fol. Uvae ursi*.
- Baldrian** 342. 342.
- Baldrianöl** 342. 342.
- Baldriansäure** 342. 342.
- Balsamum Copaivae** 357.
- *Nucistae* = *Ol. Nucistae* 362.
- *peruvianum* 274.
- *tolutanum* 274.
- Bandwurmmittel** 389.
- Baryum chloratum** 443.
- Baryumsalze** 425.
- Bassorin** 336.
- Baumöl** 262.
- Belladonna** 161.
- Belladonin** 162. 166. 171.
- Benzinum Petrolei** 68.
- Benzoëharz** 274.
- Benzoësäure** 263. 264.
- Benzol** 369.
- Benzoylekgonin** 155.
- Benzoylsuperoxyd** 493.
- Benzoyltropin** 162. 171.
- Benzylmorphin** = *Peronin* 137.
- Berberin** 352.
- Beta-Cain** 158.
- Betol** 362.
- Bibernellwurzel** s. *Rad. Pimpinellae* 350.
- Bienengift** 374.
- Bikhaconitin** 209.
- Bilsenkraut** 162. 175.
- Bismutum subgallicum** = *Derमतol* 577.
- *subnitricum* 577.
- Bittere Mittel, Bitterstoffe** 342. 350.
- Bitterklee** 351.
- Bittermandeln** 93.
- Bittermandelöl** 93.
- Bittermandelwasser** s. *Aqua Amygdal. amarar.* 93.
- Bittersalz** 443. 450.
- Bitterwässer** 448.
- Blasenpflaster** 365. 376.
- Blausäure** 88.
- Blausäuregruppe** 88.
- Blei** 569.
- , äthylschwefelsaures 501.
- , fettsaures 263.
- Bleiacetat** 497. 499. 573.
- Bleiessig** = *bas. essigs.* *Blei* 497. 573.
- Bleiglätte** s. *Bleioxyd*.
- Bleigruppe** 569.
- Bleijodid** = *Jodblei* 501. 574.
- Bleinitrat** 499.
- Bleisalben** 574.
- Bleiseife** = *Bleipflaster* 363.
- Bleitriäthyl** 570.
- Bleiverbindungen** 569.
- Bockshornsamen** 354.
- Boletus luridus** (*Hexenpilz*) 178.
- Borax** 439. 466.
- Boraxweinstein** s. *Tartarus boraxatus*.
- Borneocampher** = *Borneol*
- Borneol** 284. 342.
- Borsäure** 439. 483.
- Bouquettstoffe** 23. 57.
- Brantweine, bitter** 351.
- Brausemagnesia** s. *Magnesium citricum effervescens* 450.
- Brausepulver** 484.
- Brausepulver, abführendes** s. *Pulvis aërophorus laxans* 450.
- Brechmittel, Antimonverbindungen** 521, *Apomorphin* 203, *Brechweinstein* 521, *Ipecacuanha* (*Emetin*) 205, *Kupfersulfat* 567, *Zinksalze* 567.
- Brechnüsse** s. *Sem. Strychni*.
- Brechwein** 522.
- Brechweinstein** 521. 522.
- Brechwurz** = *Ipecacuanha*
- Brenzcatechin** 267. 270. 399.
- Brenzschleimsäurealdehyd** = *Furfuröl* 19.
- Brom** 487. 491.

- Bromäthyl s. Äthylbromid.
 Bromäthylen 34.
 Bromammonium 442.
 Bromate der Alkalien 404. 437.
 Bromide der Alkalien **431**.
 Bromipin 433.
 Bromkalium **431**. 442.
 Brommethyl 34.
 Bromnatrium 432. 433. 442.
 Bromokoll 433.
 Bromoform 35. 68.
 Bromoformium 68.
 Brucin 117. 124. 126.
 Brustelixier s. Elixir e succ. Liquir.
 Brustpulver = Pulvis Liquiritiae
 composit. 388.
 Brusttee s. Spec. pectoral. 340.
 Bufotalin 289.
 Bulbocapnin s. Corydalisbasen 142.
 Bulbus Scillae 313.
 Buschtee 94.
 Buttersäure 19.
 Butylglycerintetranitrat 74.
 Butylsenföl 355.
 Butyrum Antimonii 501.

 Cacao 94.
 Cacaobutter 362.
 Caesiumwirkung 425.
 Calabarin 117.
 Calcaria chlorata 491.
 — usta s. Kalk.
 Calcium **424**.
 Calciumcarbonat 456. 467.
 Calcium carbonicum 467.
 —, dreibasisch phosphorsaures 456.
 — phosphat 465.
 — phosphoricum 467.
 Calycanthin 180.
 Campher **275**.
 —, im Lavendelöl 353.
 —, im Rosmarinöl 353.
Camphergruppe 275.
 Campherliniment, flüchtiges 361.
 Campherol **281**. 284.
 Campheroxim 284.
 Camphersäure 282.

 Camphora 283.
 Cannabinol **327**.
Cannabinolgruppe 326.
 Cannabinon 327.
 Canquoins Paste 569.
 Cantharidencollodium 377.
 Cantharidenöl 377.
 Cantharidenpflaster 376. 377.
 Cantharides 377.
 Cantharidin 373, **374**. 377.
Cantharidin- u. Euphorbingruppe
 373.
 Capita Papaveris s. Fructus Papa-
 veris.
 Capsaicin 373.
 Capsicol 373.
 Capsicum = spanischer Pfeffer 373.
 Carbaminsäure-Äthylester s. Ure-
 than.
 Carbol **265**. 268.
Carbolgruppe 265.
 Carbolsäure = Carbol.
 Carbonate der Alkalien 454.
 Cardamomen, malabarische 349.
 Cardobenediktenkraut 352.
 Cardol 374.
 Carmelitergeist s. Spir. Melissae.
Carminativa 347.
 Carpaïn 291.
 Carrageen 336.
 Carvon = Oleum Carvi 347.
 Caryophylli = Gewürznelken 347.
 Cascara sagrada 384.
 Cascarillin 352.
 Castoreum 283.
 Catechin = Katechin 400.
 Catechu = Katechu 398. 400.
 Catechugersäure = Katechugerb-
 säure 400.
 Cathartin = Cathartinsäure **383**.
Cathartingruppe 383.
 Cavaïn **329**.
 Cer 502.
 Cera alba und flava 363.
 Cerberin 290.
 Cerussa = Bleiweiß 363.
 Cetaceum 362.

Cetrarin = Cetrarsäure 350. 336.

Cevadin 215.

Cevin 215.

Charas 326.

Charta nitrata 442.

— sinapisata 373.

Chavicin 348.

Cheiranthin 290.

Chelidonin 140. **141.**

Chelidonin- u. Hydrastingruppe
140.

Chinasäure 263.

Chinin **229.** 243.

Chiningruppe 229.

Chininum ferro-citricum 244.

— hydrochloricum 243.

— sulfuricum 243.

— tannicum 244.

Chinolin 247.

Chinolinderivate 245.

Chlor 487.

Chloralformamid 43. 67.

Chloralglykose = Chloralose 43.

Chloralhydrat 24. **42.** 67.

Chloralose = Chloralglykose 43.

Chloralum formamidatum 67.

— hydratum 67.

Chloraluminium 579.

Chloralurethan = Somnal 43.

Chlorammonium s. Salmiak.

Chloramyl 73.

Chlorate der Alkalien 404. **434.**

Chloride der Alkalien 404.

Chlorkalium 423. 432.

Chlorkalk 488. 491.

Chlorkohlenoxyd 67.

Chlorkohlenstoffe 19.

Chlornatrium = Kochsalz.

Chloroform 21. 22. 24. **26.** 37. 38. 39.

64. 67.

Chloroformgruppe 18.

Chloroformium 67.

Chloroformnarkose 26.

Chlorsaure Salze 434.

Chlorsaures Kalium **434.**

Chlorwasser 488. 491.

Chokolade s. Schokolade.

Cholin 84. **87.**

Chromsäure **492.** 494.

Chromsaure Salze, saure 492.

Chrysarobin 383. 385. 387. 389.

Chrysarobin- u. Cathartingruppe
383.

Chrysarobinum 389.

Chrysophansäure 383. 387.

Chrysotoxin 320. **321.**

Chrysotoxin-Natrium 324. 326.

Cichorie 109.

Cicuta virosa 286.

Cicutoxin 286.

Cinchonidin 232.

Cinchonin 232.

Cinnamein 274.

Cinnamylcocaïn 156.

Citronenmelisse s. Fol. Melissae.

Citronensäure 484.

Citronenschalen 347.

Citrusarten 346.

Cnicin 352.

Cocablätter 148.

Cocäthylin 155.

Cocaïn **149.** 161.

Cocaïnbasen 156.

Cocaïngruppe 148.

Cocaïnium hydrochloricum 161.

Cocosöl 362.

Codein 128. **136.**

Codeinum phosphoricum 138.

Coffein **94.**

Coffeingruppe 93.

Coffeïnjodol 65.

Coffeïno-Natrium salicylicum 110.

Coffeïnum 110.

Cognac 60. Spirit. e Vino 66.

Colanüsse 94.

Colchicin 221.

Colchicin **221.**

Colchicingruppe 221.

Colchicinsäure 221.

Cold-Cream = Ung. leniens 361.

Collodium 362. 364.

— cantharidatum 377.

— elasticum 364.

Colloïdale Stoffe 333. 443.

Colocynthin 382. 383.
 Colombin = Columbin 350. 352.
 Colombosäure 352.
 Colombowurzel 352.
 Colophonium 363.
 Coloquinthen 382. 383.
 Columbin = Colombin
 Conchinin 229. 232.
 Condurangofluidextract s. Extr. Con-
 dur. fluid. 355.
 Condurangorinde 354. 355.
 Conicein 188.
 Coniin 188. **190.**
Coniin- u. Lobelingruppe 188.
 Connigellin 186.
 Convallamarin 290. 309.
 Convolvulin 381.
 Copaivabalsam 355. 357.
 Copaivaharz 357.
 Copaivaöl 357.
 Copaivasäure 357.
 Coriamyrtin 286.
 Cornutin 320. 321. 323.
 Cornutin ergotinicum 321.
 Coronillin 290.
 Cortex Aurantii fructus 347.
 — Cascarillae 352.
 — Chinae 244.
 — Cinnamomi 347.
 — Citri fructus 347.
 — Condurango 355.
 — Frangulae 388.
 — Granati 396.
 — Quercus 400.
 — Quillajae 318.
 Corybulbin, Isocorybulbin 142.
 Corycavamin 142.
 Corycavin 142.
 Corydalisbasen 142.
 Corydin 142.
 Corytuberin 142.
 Cosmesches Pulver 518.
 Cotarnin = Stypticin 141.
 Cotoin, Paracotoin 349.
 Cotorinde 349.
 CremorTartari s. Tartarus depuratus.
 Creolin 272.

Creosotum 273.
 Cresolum crudum 273.
 Crotonöl **380.** 381.
Crotonöl- u. Ricinusölgruppe 379.
 Crotonolsäure 380.
 Cubebae 357.
 Cubeben 355. 357.
 Cubebenöl 357.
 Cubebensäure 358.
 Cubebin 357.
 Cumarin 263.
 Cuprein 229.
 Cuprum aluminatum 569.
 Cuprum sulfuricum 569.
 Cuprum sulfuricum crudum 569.
 Curare 110. 111.
 Curarin 111.
Curaringruppe 110.
 Curin 111.
 Cyangas 89.
 Cyanide 89.
 Cyankalium 89.
 Cyanwasserstoff = Blausäure **88.**
 Cyanhämoglobin 92.
 Cyanwasserstoffoxyhämoglobin 91.
 Cyclamin 314.
 Cynoctonin 210.
 Cytisin 180. **187.**

Dammarharz s. Res. Dammar 363.
 Darmparasiten 389.
 Daturin = Atropin.
 Decoctum Sassaparillae comp. 318.
 Delphinin 210. 212.
 Dermatol = bas. Wismutgallat 577.
Desinfektionsmittel, Ätzkalk 455,
 aromat. Verbindungen 267, Chlor
 u. Chlorkalk 487. 488, chlorsaures
 Kalium 434, für den Darm 264,
 für die Harnorgane 355, Formal-
 dehyd 66, Jod 489, Jodoform 65,
 Metallsalze 501, Quecksilber 551,
 Salze der Alkalien 417, Säuren 474,
 schweflige Säure 481, Sublimat 551,
 Tonerdesalze 579, übermangan-
 saures Kalium 492, Wasserstoff-
 superoxyd 493, Zinkchlorid 568.

- Diabetesstich in der Chloralhydratnarkose 49.
 Diacetyltannin = Tannigen 398.
 Digitalein 290.
 Digitalin 288. **309.**
Digitalin oder Digitoxingruppe 288.
 Digitalinum verum 288. 313.
 Digitaliresin 286. 288. 307.
 Digitalis 288. 312.
 Digitonin 314.
 Digitoxin 288. 290. **310.** 313.
 Dijodoform = Tetrajäthylen 65.
 Dimethylphosphin 241.
 Dimethylsulfat 19.
 Dimethylxanthin = Theobromin.
 Dionin = Äthylmorphin 137.
 Dioscin 314. 315.
 Dioscoreasapotoxin 314. 315.
 Dioxymazole 267.
 Dissociationsprodukte 401.
 Dithymoldijodid = Aristol 65.
Diuretica, Alkalien 464, Coffeingrouppe 100, Digitalingrouppe 305, Kaliumacetat 464, Kaliumverbindungen 464, Kalomel 557. 562, Kohlensäurewasser 477, Salze der Alkalien 418, Terpinhydrat 370, Wacholderpräparate 355, Wasser 410.
 Diuretin s. Theobromin.
 Doversches Pulver = Pulv. Ipecacuanh. opiat. 138.
 Drachenblut s. Res. Draconis. 400.
 Dryobalanopscampher = Borneol.
 Duboisin 162.
 Dulcin 338.
 Echujin 289.
 Eibischwurzel s. Radix Althaeae 337.
 Eichengerbsäure 400.
 Eichenrinde 400.
 Eichenrot 400.
Einhüllende Mittel 333.
 Eisen **522.**
 Eisenalbuminat 525. 533. 541.
 Eisenalbuminsäure = Ferrialbuminsäure = Ferratin 524.
 Eisenchlorid 498. 501. 539.
 Eisenchloridlösung 539.
Eisengruppe 522.
 Eisenpräparate 539.
 Eisensalze 526. 529. 539.
 Eisensulfat 501.
 Ekajodoform 66.
 Ekgonin, Benzoyl-ekgonin 155.
 Ekgoninbasen 156.
 Elaeosacchara 339.
 Elaterin 381.
 Elaterium 381. 383.
 Electuarium e Senna 388.
 Elixir amarum 352.
 Elixir Aurantiorum comp. 352.
 — e succo Liquiritae 88.
 Emetica vgl. Brechmittel.
 Emetin **204.**
Emetingruppe 204.
 Emodin 384.
 Emplastrum adhaesivum 364.
 — Cantharidum ordinar. 377.
 — Cantharidum perpetuum 377.
 — Cerussae 364.
 — Diachylon s. Lithargyri 363.
 — fuscum camphoratum 364.
 — Hydrargyri 364.
 — Lithargyri s. Plumbi 363.
 — — compositum 364.
 — Plumbi s. Lithargyri 363.
 — saponatum 364.
 Emulsionen 336.
 Enzian s. Rad. Gentianae 351.
 Ergochrysin 320.
 Ergotin 321.
 Ergotin 321.
 Ergotinsäure 321. 326.
 Ergotoxin 320. 321.
 Erythrocentaurin 352.
 Erythroltetranitrat 74.
 Erythrophlein 291.
 Eseridin 196.
 Eserin 200.
 Eserolin 195.
 Essig 473. 474. 483.
 Essigäther s. Aether acet.
 Essigsäure 473. 483.
 Essigsäuren, gebromte 20.

- Essigsäure, gechlorte 20.
 Eucalyptol 272.
 Eugenol = Nelkenöl 272. 347. 347.
 Eumydrin 171.
 Euphorbin 373.
 Euphorbium = Euphorbiumharz 373.
 377.
 Evonimin 289.
 Evonimotoxin 289.
 Exalgin 245.
Expectorantia, Ammoniakpräparate
 86, Antimonpräparate 521, Apo-
 morphin 202, Brechweinstein 521,
 Emetin u. Ipecacuanha 205, Gold-
 schwefel 521, Lobelin 193, Sapo-
 toxin (Senega, Quillaja) 316.
 Extractum Absinthii 351.
 — Aloës 389.
 — Belladonnae 175.
 — Calami 348.
 — Cannabis indicae 330.
 — Cannabis fluidum 330.
 — Cardui benedicti 352.
 — Cascarillae 352.
 — Chinae aquosum 244.
 — Chinae spirituosum 244.
 — Colocynthis 383.
 — Condurango fluidum 355.
 — Cubebae 358.
 — Ferri pomati 540.
 — Filicis 396.
 — Frangulae fluidum 388.
 — Gentianae 351.
 — Hydrastis fluidum 143.
 — Hyoseyami 175.
 — Nucum vomicar. s. E. Strychni.
 — Opii 138.
 — Rhei 388.
 — Rhei compositum 388.
 — Secalis cornuti 326.
 — Secalis cornuti fluidum 321. 326.
 — Strychni 126.
 — Taraxaci 352.
 — Trifolii fibrini 351.
 Farnwurzel 390. 396.
 Faulbaumrinde 384. 388.
 Fenchel 347. 347.
 Fenchelholz s. Lig. Sassafras.
 Fenchelöl, ätherisches s. Oleum
 Foeniculi.
 Fenchon 283.
 Ferratin 524. 540.
 Ferratinum 540.
 Ferratinnatrium 540.
 Ferratinnatrium, löslich 536. 541.
 Ferrialbuminsäure = Ferratin 524.
 Ferrocyankalium 89. 443. 529.
 Ferrocyanatrium 443.
 Ferrum carbonicum saccharat. 540.
 — citricum oxydatum 540.
 — lacticum 540.
 — oxydat. saccharat. 540.
 — pulveratum 540.
 — reductum 540.
 — sesquichloratum 539.
 — sulfuricum 540.
 — sulfuricum crudum 540.
 — sulfuricum siccum 540.
 Fichtennadelöl 371.
 Fieberklee s. Bitterklee.
 Filhossches Ätzmittel 454.
 Filicin 390.
 Filicinsäure 392.
 Filixextrakt = Farnwurzelextrakt 490.
 Filixsäure 390.
 Fischvergiftung 209.
 Flavaspidsäure 392.
 Flavopannin 393.
 Fleischextrakt 339.
 Fleischvergiftung 209.
 Fliederblüten s. Hollunderblüten.
 Fliegenpilz 176. 178.
 Flores Arnicae 354.
 — Chamomillae 340.
 — Cinae 396.
 — Koso 396.
 — Lavandulae 353.
 — Malvae 337.
 — Rosae 340.
 — Sambuci 340.
 — Sulfuris = Sulf. sublimat. 472.

- Flores Tiliae 340.
 — Verbasci 337.
 Flüchtige Salbe 361.
 Fluornatrium **437**.
 Fluorwasserstoffsäure 472.
 Folia Belladonnae 175.
 — Digitalis 312.
 — Farfarae 337.
 — Jaborandi 188.
 — Juglandis 400.
 — Malvae 337.
 — Melissae 353.
 — Menthae piperitae 339.
 — Nicotianae 188.
 — Salviae 340.
 — Sennae 387.
 — Sennae spiritu extracta 387.
 — Stramonii 176.
 — Trifolii fibrini 351.
 — Uvae ursi 400.
 Fomentationen 360.
 Formal s. Formaldehyd.
 Formaldehyd 23. **66**, 68.
 Formaldehydum 68.
 Formalin s. Formaldehyd.
 Formol s. Formaldehyd.
 Fowlersche Lösung 518.
 Frangulasäure = Rhamnocathartin 385.
 Frangulin 384, 385.
 Frangulinsäure = Emodin 384.
 Franzbranntwein s. Spir. e Vino.
 Freisamkraut = Stiefmütterchen 355.
 Fructus Anisi 247.
 — Aurantii immaturi 347.
 — Capsici 377.
 — Cardamomi 349.
 — Carvi 347.
 — Colocynthis 288.
 — Foeniculi 347.
 — Juniperi 357.
 — Lauri 354.
 — Papaveris immaturi 138.
 — Rhamni catharticae 388.
 — Vanillae 340.
 Fünffachschwefelantimon s. Gold-
 schwefel.
 Fünffachschwefelcalcium 467.
 Fugugift 117.
 Furfuralkohol 108.
 Furfurol 19.
 Galangin 349.
 Galbanum 363.
 Galgantwurzel s. Rhizoma Galangae
 249.
 Gallae 400.
 Galläpfel s. Gallae.
 Galläpfelgerbsäure = Tannin 397, 399.
 Gallussäure 263, 399.
 Gambogiasäure (Gutti) 385, 386, 389.
 Gartenraute 374.
 Gartenthymian s. Herba Thymi.
 Gelatina Carrageen 336.
 — Lichenis islandici 336.
 Gelsemin 117.
 Gelseminin 189, **194**.
 Generatorgas 76.
 Gentiana s. Rad. Gentianae.
 Gentiopikrin 351.
 Gentisin 351.
Genussmittel 337, coffeinhaltige 106.
Gerbsäurengruppe 397.
 Gerbsäure der Farnwurzel 396.
 Gerbsäure der Granatrinde 393.
Geschmackscorrigentia 337.
 Gewürze 343, 346, 348.
 Gewürznelken 347, 347.
 Gichtgase = Hochöfengase 76.
 Giftsumach 374.
 Gingerol 249.
 Glaubersalz **443**, 450.
Glaubersalzgruppe 443.
 Glycerin 362.
 Glycerinester 264.
 Glycerinphosphorsäure 442.
 Glycerinsalbe 261.
 Glycerintrinitrat s. Nitroglycerin.
 Glycerinum 362.
 Glycyrrhizinsäure 336.
 Glykocoll 20.
 Gold **543**.
 Goldchloridnatrium 543.
 Goldschwefel = Fünffachschwefel-
 antimon 519, 521, 522.

- Granatrinde 393.
 Grubengas 19.
 Guajacol 270.
 Guajacolcarbonat 270.
 Guajacolsalol 262.
 Guajakholz s. Lig. Guajaci.
 Guanidin 177. 546.
 Guanin 94.
 Guaranapaste 94. 109.
 Gummi arabicum 336.
 Gummigutt = Gutti.
 Gurruntisse = Colanüsse 94.
 Gutti = Gummigutt 385. 386. 389.
 Guttiharz = Gutti.
 Gymnemasäure 339.

 Hämatogen 523.
 Hämatoxylin 400.
 Hallersches Sauer vgl. Mixtura sulfurica acida.
 Halogene 487.
Halogengruppe 487.
 Hamamelitannin 399.
 Hammeltalg 262.
 Hanf 326.
 Harnsäure 94. 462.
 Harnstoffe, substituirte der Fettreihe 20.
 Haschisch 326.
 Hauhechelwurzel = Rad. Ononidis 355.
Hautreizmittel. Allgemeines 364,
 Canthariden u. Cantharidin 374,
 Kalmuspräparate 348, Säuren 474,
 Salze der Alkalien (Mutterlauge u. Soolen) 415, Senföl 371. Terpenöle u. andere flüchtige Substanzen 369, Tinct. Capsici 377.
Hautsalben 358.
 Helleborein 290. 308.
 Helvella esculenta = Lorchel 318.
 Helvellasäure 318.
Helvellasäuregruppe 318.
 Hepatin 523.
 Herba Absinthii 251.
 — Cardui benedicti 352.
 — Centaurii 352.
 — Cochleariae 355.
 Herba Conii 195.
 — Hyoscyami 175.
 — Lobeliae 195.
 — Meliloti 354.
 — Serpylli 253.
 — Thymi 353.
 — Violae tricoloris 355.
 Herbstzeitlose = Colchicum 221.
 Heroïn = Morphindiessigester 137.
 Heroïnium hydrochloricum 138.
 Hetol 263.
 Hexenpilz (Boletus luridus) 178.
 Himbeersirup 339.
 Hippursäure 263.
 Höllenstein = Silbernitrat.
 Hoffmannscher Lebensbalsam =
 Mixtura oleoso-balsamica 354.
 Hoffmanns Tropfen 23 = Spiritus aethereus 66.
 Hollunderblüten 340.
 Hollundermus 450.
 Holztee 355.
 Holztränke 354.
 Homatropin 161. 165. 175.
 Homatropinum hydrobromicum 175.
 Homochelidonin 141.
 Homococaine 156.
 Honig 240.
 Hopfenbittersäure 350.
 Hydrargyrum 563.
 — bichloratum 563.
 — bijodatum 563.
 — chloratum 563.
 — chloratum vapore paratum 563.
 — cyanatum 563.
 — oxydatum 563.
 — oxydatum via humida paratum 563.
 — praecipitatum album 563.
 — salicylicum 564.
 Hydrastin 140. 142. 143.
 Hydrastinin 141. 142. 143.
 Hydrastininum hydrochloricum 143.
 Hydrastinum hydrochloricum 143.
 Hydrazin 84.
 Hydrochinon 267. 270.
 Hydroxyde der Alkalien 454.
 Hydroxylamin 74.

- Hydroxylionen 457.
 Hyoscin 162, l-Hyoscin = Scopolamin 174.
 Hyosyamin 162. **173.**
 Hyperisotonie 406.
 Hypnal 245.
Hypnotica 41. 67.
 Hypoisotonie 406.
 Hypoxanthin 94. 106.

 Ichthyol 360.
 Ignatiushohnen 126.
 Indaconitin 209.
 Infusum Sennae compos. = Wiener Trank 450. 387.
 Ingwer 349.
 Ipecacuanha **204.** 206.
 Iridin 354.
 Iron 354.
 Isländisches Moos 336.
 Isoaconitin 209.
 Isobutylnitrit 68.
 Isocampher 283.
 Isosulfoacyansäure-Allylester = Senföl 371. 372.
 Isothujonoxim 285.
 Isotonie, physikalische 406. 407.
 —, physiologische 407.
 Isotonische Lösung 405.
 Isoviscose Lösung 407.
 Ivaïn 353.

 Jaborandiblätter 180. 188.
 Jaboridin 186.
 Jaborin 186.
 Jalapenharz 383.
 Jalapenknollen 381. 383.
 Jalapenpillen 383.
 Jalapenseife 383.
 Jalapin 382.
Jalapingruppe 381.
 Japaconin 209.
 Japaconitin 209.
 Jervin 215.
 Jod 427. **489.** 491.
 Jodalbumose 431.
 Jodate der Alkalien 404. 437.
 Jodeiweiß 430.
 Jodide der Alkalien **426.**
 Jodkalium 429. 442.
 Jodnatrium 426. 442.
 Jodoform 24. **64.** 68.
 Jodoformin 66.
 Jodoformium 68.
 Jodol 65.
 Jodothyreoidin 430.
 Jodothyrin 430.
 Jodthymol = Aristol 65.
 Jodwasserstoffsäure 472.
 Jonen 401.
Jonenwirkungen 403. 423. 494.

 Kälteanästhesie 22.
 Kämpferid 349.
 Kämpferol 349.
 Kaffee 106. Kaffeon 108.
 Kaffeïn s. Coffein.
 Kaïrin 247.
 Kakodyloxyd 505.
 Kakodylsäure 505. 516.
 Kalaharipfeilgift 318.
 Kali causticum fusum 466.
 Kalilauge 454. 466.
 Kaliseife 466.
 Kaliumacetat 464. 442.
 Kalium aceticum 442.
 —arsenicum s. Liq. Kalii arsenicosi.
 — bicarbonat 466.
 — bicarbonicum 466.
 — bichromicum 494.
 — bitartaricum s. Tartarus depuratus.
 — bromatum 442.
 — carbonat 466.
 — carbonatlösung 466.
 — carbonicum 466.
 — carbonicum crudum 466.
 — chloricum 442.
 —, chlorsaures 434. 442.
 — dichromicum s. bichromicum.
 —, essigsäures = -acetat.
 — hydrat = -hydroxyd.
 — hydroxyd 454. 466.
 — jodatum 442.
 — jodid = Jodkalium.

Kalium, myronsaures = Sinnigrin 371.
 — Natriumtartrat s. Tartarus natronatus.
 — nitricum 442.
 — permanganat = übermangansaures Kalium 492. 494.
 — permanganicum 494.
 — quecksilberhyposulfit 561.
 —, salpetersaures s. Salpeter 424. 442.
 —, saures weinsaures 477. 450.
 — -sulfat 450.
 — sulfuratum 471.
 — sulfuricum 450.
 — tartaricum 450.
 — tartrat s. Kal. tartaricum.
 — Verbindungen als Diuretica 464.
Kaliumjonenwirkungen 423.
 Kalk 465. Ätzkalk 455. Zuckerkalk 457.
 Kalkwasser 467.
 Kalmuspräparate 348.
 Kalmuswurzel 348.
 Kalomel 552. **555.** 557. 562. 563.
 Kamala 394. 396.
 Kamalin 396.
 Kamillen s. Flores Chamomillae 340.
 Kamillenöl 340.
 Karlsbader Salz, künstliches 450.
 Karlsbader Sprudel 485.
 Kartoffelvergiftung 226.
Kataplasmen 360. 362.
 Katechin s. Catechin.
 Katechu s. Catechu.
 Katechugersäure s. Catechugersäure.
 Kation 401.
 Kawa **329.**
 Kawahin 329.
 Ketone der Fettreihe.
 Kiefernadelöl = Waldvolleöl 371.
 Kinderpulver = Pulv. Magnesiae c. Rheo 456. 388.
 Kindersäftehen s. Sirupus Mannae.
 Kino 398. 400.
 Kirschensirup 339.
 Knollenblätterschwamm (Amanita phalloides) 179.

Kobalt 545.
 Kobalthexammin 546.
 Kochsalz = Chlornatrium 414 u. flgde.
 Kochsalzlösung, physiol. 406.
 Königssalbe = Ung. basilicum 371.
 Königswasser 474.
 Kohlendunst 76.
 Kohlenoxyd 49. **75.**
Kohlenoxydgruppe 75.
 Kohlensäure 476. 478.
 Kohlensäurewässer 477.
 Kohlenwasserstoffe der Fettreihe 18.
 Kokkelskörner 287.
Körpertemperatur s. Wärmeverhalten.
 Kosin 394.
 Kosoblüten 394. 396.
 Kosotoxin 394.
 Kosso = Kussu = Kosoblüten = Flores Koso.
 Krähenaugen = Semen Strychni 126.
 Krähenaugenextract 125. 126.
 Kreide s. Calciumcarbonat.
 Kreosol 270.
 Kreosolcarbonat 270.
 Kreosot 266. 270.
 Kresalol 262.
 Kresole **269.** 273.
 Kreuzdornbeeren s. Fruct. Rhamni catharticae.
 Küchengewürze, scharf schmeckende 348.
 Kümmel, Fructus Carvi 347. 347.
 Kümmelöl, ätherisches s. Oleum Carvi 347.
 Kuhmolken 451.
 Kupfer 564.
Kupfer und Zinkgruppe 564.
 Kupfersulfat 500. 567. 568. 569.
 Lac sulfuris = Sulfur praecipitat. 472.
 Lactophenin 245. 248. 258.
 Lactucarium 329. 330.
 Lactyltropin 167.
 Lakriz s. Succus Liquirit. 337.
 Lanolin = Wollfett 360. 361.
 Lapis divinus = Cuprum aluminat

- Lapis infernalis = Argent. nitricum.
 — mitigatus = Argent. nitric. cum
 Kalto nitrico 551.
 Lappaconitin 210.
 Lasia-Arten (Blausaure) 88.
 Latschenöl = Öl. pini pumilionis 371.
 Laurotetanin 118.
 Lavendelblüten s. Flores Lavandulae
 353.
 Lavendelöl, ätherisches 353. 353.
 Leinkuchen s. Placenta sem. Lini 362.
 Leinmehl 362.
 Leinöl 362.
 Leinsamen 360. 362.
 Leuchtgas 75. 80.
 Lichen islandicus = isländisches Moos
 336.
 Lichenin 336.
 Liebstöckel s. Rad. Levistici 355.
 Lignum campechianum = Blauholz
 400.
 — Guajaci 354.
 — Quassiae 351.
 — Sassafras 354.
 Limatura Martis = Ferrum pulverat.
 Limonaden 337. 484.
 Limonin 347.
 Lindenblüten 340.
 Linimente 360. 361.
 Linimentum ammoniato - campho-
 raturum 361.
 — ammoniatum 361.
 — saponato-camphoraturum 361.
 — volatile = Lin. ammoniatum 361.
 Liquor Aluminii acetici 579.
 — Ammonii acetici 87.
 — Ammonii anisatus 88.
 — Ammonii caustici 87.
 — anodynus Hoffmanni 39.
 — Bellostii 501.
 — corrosivus 501.
 — Cresoli saponatus 269. 273.
 — Ferri albuminati 532. 533. 541.
 — — jodati 539.
 — — oxychlorati 539.
 — — sesquichlorati 539.
 — Kali caustici 466.
 Liquor Kalii acetici 442.
 — — arsenicosi 518.
 — — carbonici 466.
 — Natri caustici 466.
 — Natrii silicii 442.
 — Plumbi subacetici 573.
 Lithargyrum s. Bleioxyd 363.
 Lithium, chinasures = Urosin 463.
 Lithiumcarbonat 462. 466.
 Lithium carbonicum 466.
 — salicylicum 264.
 Lithiumwirkung 425.
 Lobelienkraut s. Herba Lobeliae.
 Lobelin 189. 192.
 Löffelkraut 355.
 Lösungen, anisotonische 406.
 —, hyperisotonische 406.
 —, hypoisotonische 406.
 —, isotonische 405. 407.
 —, isoviscose 407.
 Löwenzahn s. Rad. Taraxaci.
 Lophophorin 139. 140.
 Lorbeeren s. Fructus Lauri 354.
 Lorchel 318.
 Loretin 272.
 Losophan = Trijodkresol 272.
 Luftgas 76.
 Lupinidin 188.
 Lupulinsäure 350.
 Lycaconitin 210.
 Lysidin 463.
 Lysol 269.
 Macisöl = Muskatnusöl 348.
Magenmittel 342, aromatischschmek-
 kende 346, bittere 350, gewürz-
 hafte 346, scharfe 348.
 Magisterium Bismuti s. Bismutum
 subnitricum 577.
 Magnesia alba s. Magnesium carbo-
 nicum 467.
 —, gebrannte 447. 456. 467.
 — usta = gebrannte.
 Magnesiumcarbonat 447. 467.
 Magnesium carbonicum 467.
 — citricum effervescens 450.
 — sulfat s. Bittersalz 443. 450.

- Magnesium sulfuricum 450.
 — — siccum 450.
 — superoxyd 493.
 Malakin 246. 248.
 Malvenblätter u. -Blüten s. Fol. u.
 Flor. Malvae.
 Mandeln, bittere 88.
 —, süße 336.
 Mandelöl 362.
 Mandelsäure 263.
 Mandelsirup 339.
 Mandragorin 162.
 Mangan 546.
 Manna 450.
 Mannasirup 450.
 Mannit 443. 450.
 Meerzwiebel 289. 312. 313.
 Mel depuratum 340.
 — rosatum 340.
 Mennige 363.
 Menthol 274.
 Menyanthin 351.
 Metallalbuminate 495.
 Metalle, schwere 494.
 Metallorgan. Verbindungen 494. 505.
 561. 570.
 Methan 19.
Methämoglobin, durch Amylnitrit
 70, Nitroglycerin 73, nach den
 Stoffen der Antipyrringruppe 251,
 nach chloresäuren Salzen 435, nach
 Hydroxylamin 74, n. Pyrogallol
 267, n. Wismutsubnitrat 575.
 Methylalkohol 23. 40. 64.
 Methylchlorid 22.
 Methylchlorid 33.
 Methylphosphin 241.
 Methylviolett = Pyoktanin 270.
 Mezcalin 139. 140.
 Mezerein 374.
 Migränin 245.
 Milchzucker 339.
 Minengase 76.
Mineralwässer 484, abführende =
 Bitterwässer 448, alkalische 455,
 als alkal. Bäder 455, künstliche
 486.
 Minium, Mennige 363.
 Mixtura oleoso-balsamica 354.
 — sulfurica acida 483.
 Mohnöl 362.
 Monomethylxanthine 105. 106.
 Moorbäder 361.
 Morchella esculenta = Spitzmorchel
 319.
 Morphin 127. 138.
 Morphindiessigester = Heroin 137.
Morphingruppe 127.
 Morphinum hydrochloricum 138.
 Moschus 283.
 Moschuschaufgarbe 353.
 Mucilago Gummi arabici 335.
 — Salep 335.
 Muscaridin 178. 187.
 Muscarin 176.
Muscaringruppe 176.
 Muskatnuß 348. 348.
 Muskatnußöl = Macisöl 348.
 Mutterkorn 319.
 Myoetonin 210.
 Myronsäure = Sinnigrin 371.
 Myrosin 371.
 Myrrha 354.
 Myrrhin 354.
 Myrrhol 354.
 Naphthalin 267. 270. 274.
 Naphthol 267. 270. 274.
 Narcein 128.
 Narkose 25.
Narcotica, der Chloroformgruppe 18,
 Morphin 127, der Antipyrringruppe
 244. 257.
 Narkotin 128.
 Nataloin 384.
 Natriumacetat 443.
 — aceticum 443.
 — bicarbonat 466.
 — bicarbonicum 466.
 — borat = Borax 439. 466.
 — bromatum 442.
 — carbonat 456. 466.
 — carbonicum 466.
 — — crudum 466.

- Natrium carbonicum siccum 466.
 — causticum s. Liq. Natr. caust. 466.
 — chloratum 442.
 — ferratinicum 540.
 — ferratinicum solubile 541.
 — jodatum 442.
 — nitricum 442.
 — perchlorat 437.
 — phosphat 466.
 — phosphoricum 466.
 — salicylicum 261.
 —, salpetersaures s. Natr. nitric.
 —, schwefelsaures = Natriumsulfat.
 —, schwefligsaures 438.
 —, sulfantimoniat = Schlipfesches Salz 519.
 — sulfat s. Glaubersalz.
 — sulfhydrat 469.
 — sulfuricum 450.
 — — siccum 450.
 — thiosulfuricum 450.
 —, unterschwefligsaures 443. 450.
 Natronlauge 466.
 Natronseife 457. 466.
 Natronwasserglas 442.
Nausea 202. 205. 521. 568.
 Nelkenöl 347.
 Nelkenpfeffer = Piment 347.
 Neriin 290.
 Ngai-Campher 284.
 Nickel 544.
Nickelgruppe 541.
 Nicotin 179. 181. 188.
Nicotingruppe 179.
 Nieswurz, weiße, s. Rhiz. Veratri.
 Nigellin 180.
 Nirvanin 160.
 Nitrate d. Alkalien 404.
 Nitrite = salpetrigs. Salze 72. 427.
 Nitroglycerin 73. 75.
 Nitroglycerinum 75.
 Nonadecan 359.
 Norcocaïne 156.
 Novocaïn 158.
 Nuces Moschatae 348.
 Nux vomica s. Semen Strychni.
 Odallin 290.
 Oenanthe crocata = Rebendolde 286. 287.
 Oenanthotoxin 286.
 Oleandresin 286.
 Oleandrin 289.
 Oleum Amygdalarum 362.
 — Anisi 347.
 — Cacao 362.
 — Calami 348.
 — camphoratum 283.
 — cantharidatum 377.
 — Carvi 347.
 — Caryophyllorum 347.
 — Castoris = O. Ricini.
 — Chloroformi 371.
 — Cinnamomi 347.
 — Citri 347.
 — Cocos 362.
 — Crotonis 381.
 — Foeniculi 347.
 — Hyoseyami 175.
 — Juniperi 357.
 — Lauri 354.
 — Lavandulae 353.
 — Lini 362.
 — Macidis 348.
 — Menthae piperitae 339.
 — Nucistae 362.
 — Olivarum 362.
 — — commune 362.
 — Papaveris 362.
 — Pini pumilionis s. Latschenöl 371.
 — Ricini 381.
 — Rosae 340.
 — Rosmarini 354.
 — Santali 358.
 — Sinapis aethereum 373.
 — Terebinthinae 371.
 — — rectificatum 371.
 — Thymi 353.
 Ölzucker 339.
 Olivenöl 362.
 Onocerin 355.
 Ononid 355.
 Ononin 355.
 Ononisglycyrrhizin s. Ononid.

- Ophiotoxin **317**.
 Opium 127. 133. 138.
 Opodeldok 360. 361.
 —, flüssiger 362.
 Orthoform **159**.
 Osmotischer Druck 405.
 Oubain = Wabain 289.
 Oxybuttersäure 20.
 Oxycampher = Campherol 281.
Oxydationsmittel 491.
 Oxydicolechin 221. 222.
 Oxymel Scillae 313.
 Ozon 492.

 Palmitinsäure-Cetyläther = Walrat
 = Cetaceum 362.
 Pangium-Arten (Blausäure) 88.
 Pantherschwamm (*Amanita pantherina*) 178.
 Papaverin 128.
 Paracotoïn 349.
 Paradieskörner 349.
 Paraffin, festes 332.
 —, flüssiges, Vaseline **358**. 362.
 Paraffinum liquidum 362.
 — solidum 362.
 Paraguaytee 94 108.
 Paraldehyd **44**. 67.
 Paraldehydum 67.
 Paraxanthin 105.
 Parillin 314.
 Pastilli Hydrargyri bichlorati 563.
 Pectenin 139.
 Pectinstoffe 333.
 Pelletierin 393.
 Pellotin 139.
Pellotin- u. Anhaloningruppe 138.
 Pental **39**.
 Perchlorat, Natrium- 437.
 Perchloräthan 19.
 Perchloräthylen 19.
 Perchlormethan = Tetrachlormethan
 19. 68.
 Perchlorsäure 437.
 Perhydrolyd = Wasserstoffsuperoxyd
 493.
 Peronin = Benzylmorphin 137.

 Perubalsam 274.
 Petroleum 20.
 — depuratum s. Benzinum Petrolei.
 Peucedanin 350.
 Pfeffer 343. 348.
 — spanischer 373. 377. 377.
 Pfefferminze 339.
 Pfefferminzöl 339.
 Pfefferminzplätzchen 340.
 Pfirsichkerne (Blausäure) 88.
 Pflanzenschleim 333. 337.
Pflaster 362. 363.
 Pflastermulle 364.
 Pflaumenmus 450. 477.
 Phenacetin 245. 258.
 Phenacetinum 258.
 Phenetidine 245.
 Phenetol 20.
 Phenine = Phenetidine.
 Phenokoll 246. 248.
 Phenol s. Carbol.
 Phenylborsäure 272.
 Phenylchinaldin 241.
 Phenylchinolin 241.
 Phenylmethylpyrazolon = Anti-
 pyrin 245. 258.
 Phenylhydrazin 247.
**Phlogotoxingruppe = Canthari-
 dingruppe** 373.
 Phosphate, basische 454.
Phosphor 579.
 Phosphor, roter 580. 586.
 Phosphorige u. unterphosphorige
 Säure 580.
 Phosphorsäureverbindungen 441.
 Phosphorus 583.
 Phosphorwasserstoff 586.
 Physostigmin 195. **196**. 200.
Physostigmingruppe 195.
 Physostigminum salicylicum 200.
 Pikrasmin 351.
 Picroaconitin 209.
 Pikrol 272.
 Pikropodophyllin 382. 383.
 Pikrotin 285.
 Pikrotoxin 285.
Pikrotoxingruppe 285.

- Pikrotoxinin 285.
 Pilocarpidin 180.
 Pilocarpin 180. **184.**
Pilocarpin- u. Nicotingrouppe 179.
 Pilocarpinum hydrochloricum 188.
 Pilocerein 139.
 Pilulae aloëticae ferratae 389.
 — Ferri carbonici Blandii 540.
 — Jalapae 383.
 — Kreosoti 273.
**Pilzvergiftungen s. Muscarin-
gruppe** 178.
 Piment 347.
 Pimpinellin 350.
 Piperazin 463.
 Piperidin 188.
 Piperin 348.
 Piturin = Nicotin 180.
 Pix liquida 274.
 Placenta semin. Lini = Lein-
kuchen 362.
 Plasmolyse 406.
 Platin **541.**
Platin- u. Nickelgruppe 541.
 Platinbasen 542.
 Plumbum aceticum 573.
 — — crudum 573.
 — jodatum 574.
 — subaceticum = Liquor Plumbisub-
acetici 573.
 Podophyllin 382. 383.
 Podophyllum 383.
 Podophyllotoxin 382. 383.
 Polystichalbin 393.
 Polystichin 393.
 Polystichinin 393.
 Polystichocitrin 393.
 Pomeranzenpräparate 347.
 Pomeranzenschalen 347.
 Potio Riveri 443.
 Pottasche = Kalium carb. crud.
 Prager Tropfen s. Aqua foetida
antihysterica 342.
 Primelkrankheit 374.
 Protocurarin 111.
 Protocuridin 111.
 Protocurin 111.
 Protoveratrin 215. 218.
 Pseudoaconin 209.
 Pseudoaconitin 209. 212.
 Pseudotropin 158.
 Pulpa tamarindorum cruda 451.
 — — depurata 451.
 Pulvis aërophorus 484.
 — — anglicus 484.
 — — laxans 450.
 — gummosus 337.
 — Ipecacuanhae opiatius 188.
 — Liquiritiae compositus 388.
 — Magnesiae cum Rheo 388.
 — salicylicus cum Talco 264.
 Purgatin = Purgatol 387.
 Purgen 387.
 Purin 94.
 Purinderivate 93. Verhalten im Or-
ganismus 106.
 Pyoktanin 270.
 Pyramidon* 245.
 Pyrazolonum phenyldimethylicum
258.
 Pyrocin 245.
 Pyrogallol 267. 270. 399. 274.
 Pyrogallussäure = Pyrogallol.
 Quassia s. Lig. Quassiae 351.
 Quassiin 351.
 Quebrachamin 203.
 Quebrachin 203.
 Queckenextract 450. 477.
 Quecksilber **551.**
 — äthyl 561.
 — amid, — amido-, — peptonver-
bindungen 552. 561.
 — bromür 555.
 — chlorid = Sublimat 551. 563.
 — chlorür, Kalomel 552. 555. 557.
 562. 563.
 —, colloïdales 562.
 — cyanid 563.
 — diäthyl 561.
Quecksilbergruppe 551.
 — jodid 499. 463.
 — Kaliumhyposulfit 561
 — nitrate 499.

Quecksilber, ölsaures 562.

— oxyd 498. 563.

— präcipitat, weißer 501. 563.

— salbe, graue 552. 562. 563.

— — rote u. weiße 563.

Quendel s. Herba Serpylli.

Quillajarinde 314. 318.

Quillajasäure 314.

Rabelaisia 291.

Radix Althaeae 337.

— Angelicae 349.

— Colombo 352.

— Gentianae 351.

— Ipecacuanhae 206.

— Levistici 355.

— Liquiritiae 336.

— Ononidis 355.

— Pimpinellae 350.

— Ratanhiae 400.

— Rhei 288.

— Sassaparillae 318.

— Senegae 318.

— Taraxaci cum herba 352.

— Valerianae 342.

Ratanhiaextract 398.

Ratanhiagerbsäure 400.

Ratanhiawurzel 400.

Rebendolde = *Oenanthe crocata*
287.

Rechtscocain 156.

Resina Dammar 363.

— Draconis 400.

— Jalapae 383.

Resopyrin 245.

Resorcin 267. 270. 274.

Rhabarber 384. 288.

Rhamnocathartin = Frangulasäure
385.

Rhizoma Calami 348.

— Filicis 396.

— Galangae 349.

— Hydrastis 143.

— Iridis 354.

— Tormentillae 400.

— Veratri 220.

— Zedoariae 349.

Rhizoma Zingiberis 349.

Ricin 380.

Ricinolsäure 380.

— ester 380.

— glycerid 380.

Ricinusöl 380. 381.

Ricinusölgruppe 379.

Riechmittel 23. 340.

Riverscher Trank s. Potio Riveri.

Rohrzucker 339.

Rosenhonig 340.

Rosmarinöl 354.

Rosmarinsalbe 361.

Roßkastanienrinde 400.

Rotulae Menthae piperitae 340.

Rubidium 425.

Rubreserin 195.

Rum 60.

Ruta graveolens 374.

Sabinaöl 369.

Saccharin 338.

Saccharum 339.

— Lactis 339.

Sadebaumöl s. Sabinaöl.

Säureamide 20.

Säuren 451. 472.

Säuren der Fettreihe 472.

Säurengruppe 472.

Safren 354.

Safrol 254.

Sal Carolinum factitium 450.

Salbei s. Folia Salviae 340.

Salben 358.

Salep 336.

Salepschleim s. Mucilago Salep 335.

Salicin 262.

Salicylsäure 259.

Salicylsäuregruppe 259.

Saligenin 262.

Salipyrin 245. 258.

Salmiak = Chlorammonium 84. 86. 442.

Salokoll 246.

Salol 261. 264.

Salophen 246.

Salpeter 424. 442.

Salpetergeist s. Spir. Aeth. nitros.

- Salpetersäure 472. 483.
 Salpetersäureester 73. 74.
 Salpetrigsäure-Amylester s. Amyl-
 nitrit. 68.
 Salpetrigsäureester 68.
 Salpetrigsaure Salze 72.
 Salviol 340.
 Salzsäure 472. 475. 478. 483.
 Salze, Umsetzung im Organism. 421.
Salzwirkung 314.
 Samandarin 126.
Samandaringruppe 126.
 Samandaridin 126. 127.
 Samenemulsionen 336.
 Sandelholzöl = Sandelöl 357. 358.
 Sanguinarin 140. **141.**
 Sanguis Draconis s. Resina Draconis.
 Santogenin 396.
 Santonin **394.** 396.
 Santoninpastillen 396.
 Sapo calinus 466.
 — — venalis 466.
 — jalapinus 383.
 — medicatus 466.
 Saponine 313.
 Sapotoxin **314.**
Sapotoxingruppe 313.
 Saprol 272.
 Sassafras s. Lign. Sassafras.
 Sassaparilla 314. 316. 318.
 Sassasaponin 314.
 Sassy-Rinde 291.
 Sauerstoff s. Gruppe der Oxyda-
 tionsmittel 491.
 Scammonin 381.
 Scammoniumharz 381.
 Schafgarbe 352. 353.
 Schierling s. Herba Conii.
 Schilddrüse 430.
 Schlambäder 361.
 Schlangengift **317.**
 Schlippestesches Salz 519.
 Schmierseife 466.
 Schokolade 106.
 Schwefel als Abführmittel 469.
 Schwefeläther s. Äther.
Schwefelalkaliengruppe 467.
 Schwefelblumen 470. 472.
 Schwefelcalcium 467.
 Schwefelleber 471.
 Schwefelmilch 470. 472.
 Schwefelnatrium 468.
 Schwefelsäure 472. 483.
 Schwefelsäuredimethylester 19.
 Schwefelwasserstoff 468.
 Schweflige Säure 480.
 Schwefligsaure Salze (Natrium) **438.**
 Schweineschmalz 261.
 Scilla = Meerzwiebel, auch Bulbus
 Scillae 289. 312. 313.
 Scillaïn 289. 313.
 Scopolamin = l-Hyoscin 162. **174.** 175.
 Scopolaminum hydrobromicum 175.
 Scopolin 158. 162.
 Sebum ovile 262.
 — salicylatum 264.
 Secale cornutum 321. 326.
 Secalin 320.
 Secalintoxin 320. **321.**
 Seife 454. 455. 466.
 —, grüne = Schmierseife 466.
 —, medicin. 466.
 Seifenspiritus 466.
 Seignettesalz s. Tartarus natronatus.
 Semen Arecae 400.
 — Colchici 224.
 — Foenugraeci 354.
 — Lini 362.
 — Myristicae 348.
 — Papaveris 138.
 — Sinapis 373.
 — Spinae cervinae s. Fruct. Rhamni
 cathart.
 — Strophanti 313.
 — Strychni 126.
 Senegawurzel 314. 316. 318.
 Senegin 314.
 Senf, weißer, schwarzer u. Sarepta-
 Senf 371. 372.
 Senföl 371.
Senfölgruppe 371.
 Senfpapier 372. 373.
 Senfsamen s. Semen Sinap. 373.
 Senfspiritus 372. 373.

- Senfteig 372. 373.
 Senna = Sennesblätter 383. 387.
 Sennalatwerge s. Electuarium e Sen-
 na 388.
 Sennesblätter = Senna.
 Septentrionalin 210.
 Sepsin 207.
Sepsingruppe 207.
 Serum lactis s. Kuhmolken.
 Silber 547.
 — colloidales 551.
Silbergruppe 547.
 Silbernitrat = salpetersaures Silber
 500. 547. 550. 551.
 Sinalbin u. Sinalbinsenföl 372.
 Sinnigrin 371.
 Sirup, weißer 339.
 Sirupus Althaeae 337.
 — Amygdalarum 339.
 — Aurantii 347.
 — Cerasorum 339.
 — Cinnamomi 347.
 — Ferri jodati 540.
 — Ferri oxydati 540.
 — Ipecacuanhae 207.
 — Liquiritiae 337.
 — Mannae 450.
 — Menthae 340.
 — Papaveris 138.
 — Rhamni catharticae 388.
 — Rhei 388.
 — Rubi Idaei 339.
 — Senegae 318.
 — Sennae 388.
 — Sennae cum Manna 388.
 — simplex 339.
 Skimmianin 110.
 Sklerotinsäure 321. 326.
 Smilasaponin 314.
 Soda 466.
 Solanidin 224.
 Solanin 224.
Solaningruppe 224.
 Solutio Vlemingx 467.
 Somnal = Chloralurethan 43.
 Sozodol 272.
 Sozolsäure = Aseptol 272.
 Spanische Fliegen s. Canthariden.
 Spanischfliegenpflaster 376. 377.
 Spanischfliegensalbe 377.
 Spanischer Pfeffer = Capsicum 373.
 377.
 Spartein 189. 194.
 Sphacelotoxin 320. 321.
Sphacelotoxingruppe 319.
 Species aromaticae 354.
 — ad Kataplasma = emollientes 362.
 — diureticae 357.
 — emollientes 362.
 — laxantes 387.
 — Lignorum 355.
 — pectorales 340.
 Spiritus 66.
 — aethereus 66.
 — Aetheris nitrosi 75.
 — Angelicae compositus 350.
 — camphoratus 371.
 — Cochleariae 355.
 — dilutus 66.
 — e Vino = Cognac 66.
 — formicarum 483.
 — fumans Libavii = Zinnchlorid 501.
 — Juniperi 357.
 — Lavandulae 353.
 — Melissa compositus 353.
 — Menthae piperitae 340.
 — Mindereri s. Liq. Amm. acet. 87.
 — saponato-camphoratus 362.
 — saponatus 466.
 — Sinapis 373.
 Spitzmorchel 319.
 St.-Germain-Tee s. Species laxantes.
 Stärke, Weizenstärke 335.
 Stärkeschleim 335.
 Staphisagrin 210. 212.
 Stechapfelblätter s. Fol. Stramonii.
 Steinklee s. Herba Meliloti.
 Stibium sulfuratum aurantiacum
 (Goldschwefel) 522.
 — — nigrum 522.
 Stiefmütterchen s. Herba Violae tri-
 coloris 355.
 Stinktropfen, Prager Tropfen s. Aqua
 foetida antihysterica 342.

- Stoffwechsel** nach Acetanilid 253,
 Alkalien 460, Antipyrin 253, Arsen
 512, Chinin 236, Phosphor 581,
 Quecksilber 558, Salicylsäure 260,
 Salzen der Alkalimetalle 418,
 Wasser 411.
 Storax = Styrax 274.
 Stovain 159.
 Strophantin 288. 290. 310.
 Strophantussamen 313.
 Strychnin 117. 126.
Strychningruppe 117.
 —, gerbsaures 125.
 Strychninum nitricum 126.
 Strychnos Nux vomica 126.
 — Ignatii 126.
 Strychnosamen = Nux vomica 126.
 Stypticin-Cotarnin 141.
 Styracin 274.
 Styrax = Storax 274.
 Subcutin 159.
 Succinyltropin 167.
 Succus Juniperi inspissatus 357.
 — Liquiritiae 337.
 — — depuratus 326.
 Süßholz 336.
**Sulfate d. Alkalien u. Erdalkalien
 als abführende Salze** 443.
 Sulfonal 20. 25. 47. 67.
 Sulfonalum 67.
 Sulfone, Disulfone 20.
 Sulfosäuren, aromat. 272.
 Sulfur depuratum 471.
 — praecipitatum 472.
 — sublimatum 472.
 Tabakblätter s. Fol. Nicotianae.
 Tabaksklystiere 181.
 Tabaksöl 182.
 Tabaksrauch 182.
 Tabakvergiftung 181. 182.
 Tamarindenmus 450. 477. 451.
 Tanghinin 290.
 Tannalbin 398.
 Tannigen 398.
 Tannin = Gallusgerbsäure 397. 399.
 Tannocol 398.
 Tannoform 398.
 Tannopin 398.
 Taraxacin 352.
 Taraxacum s. Rad. Taraxaci.
 Tartarus boraxatus 450.
 — depuratus 450.
 — emeticus s. Tartarus stibiatus.
 — natronatus 450.
 — stibiatus 522.
 Tausendgüldenkraut s. Herba Cen-
 taurii 352.
 Tee, chinesischer 106. 108.
 Teer s. Pix liquida.
Teespecies 340.
 Temulin 189. 195.
 Terebinthina 371.
 Terpene 356. 369.
 Terpenglykuronsäuren 356. 370.
 Terpentin s. Terebinthina 371.
 Terpentinöl 369. 371.
Terpentinölgruppe 369.
 Terpentinölsuperoxyd 370.
 Terpinhydrat 370. 371.
 Terpinum hydratum 371.
 Tetanocannabin 117.
 Tetanus 118.
 Tetrachlormethan = Perchlormethan
 19. 68.
 Tetrajäthylen = Dijodoform 65.
 Tetrajäpyrrol = Jodol 65.
 Tetronal 47. 48.
 Thallin 245. 247.
 Thebain 117.
 Thein = Coffein.
 Theobromin 94. 98. 104. 110.
 Theobromino-natrium salicylicum 110.
 Theobrominum 110.
 Theophyllin 104.
 Theophyllinnatrium 105. 110.
 Theophyllum 110.
 Thevetin 289.
 Thevetosin 289.
 Thiol 360.
 Thiosinnamin 467.
 Thujamenthonisoxim 285.
 Thujon 283. 351.
 Thymianöl 353.

Thymol 269. 270. 273.
 Thyreojodin 430.
 Tinctura Absinthii 351.
 — Aconiti 214.
 — Aloës 389.
 — Aloës composita 389.
 — amara 352.
 — Arnicae 351.
 — aromatica 349.
 — Aurantii 347.
 — Benzoës 274.
 — Calami 348.
 — Cannabis indicae 320.
 — Capsici 377. 377.
 — Catechu 400.
 — Chinae 244.
 — Chinae compos. 244.
 — Cinnamomi 347.
 — Colchici 224.
 — Colocynthis 383.
 — Digitalis 313.
 — ferri chlorati aether. 539.
 — — jodati 539.
 — — pomati 540.
 — Gallarum 400.
 — Gentianae 351.
 — Jodi 491.
 — Lobeliae 195.
 — Myrrhae 354.
 — Opii benzoïca 138.
 — Opii crocata 138.
 — Opii simplex 138.
 — Pimpinellae 350.
 — Ratanhiae 400.
 — Rhei aquosa 388.
 — Rhei vinosa 388.
 — Scillae 313.
 — Strophanti 313.
 — Strychni 126.
 — Valerianae 342.
 — Valerianae aetherea 342.
 — Veratri 220.
 — Zingiberis 349.
 Tollkirsche s. Fol. Belladonnae.
 Tolypyryn 245.
 Tonerdeverbindungen = Alumi-
 numverbindungen.

Tormentillgerbsäure 400.
 Tormentillwurzel 400.
**Toxinreihe, Nerven- u. Muskel-
 gifte der** 285.
 Toxiresin 286.
 Tragacantha 336.
 Traganth s. Tragacantha.
 Traubenkuren 451.
 Trichloraldehydhydrat s. Chloral-
 hydrat.
 Trichloressigsäure 473. 483.
 Trijodkresol = Losophan 272.
 Trimethylamin 20. 87.
 Trimethylxanthin = Coffein.
 Trional 47. 48. 67.
 Trionalum 67.
 Trioxymethylanthrachinon = Emo-
 din 384.
 Trioxymethylen 68.
 Triphenin 246.
 Trochisci Santonini 396.
 — Natrii bicarbonici 466.
 Tropacocain 157.
 Tropasäure 161.
 Tropeïne 161. 162.
 Tropin 161. 166. 171.
 Truxillcocaine 156.
 Tubera Aconiti 214.
 — Jalapae 383.
 — Salep 336.
 Tubocurarin 111.

Übelriechende Substanzen als Nervenmittel 342.

Übermangansaures Kalium 492. 494.
 Ulmenrinde 400.
 Unguentum acidi borici 483.
 — Adipis Lanae 361.
 — basilicum 371.
 — Cantharidum 377.
 — cereum 361.
 — Cerussae 361.
 — Cerussae camphorat. 361.
 — Diachylon 361.
 — Glycerini 361.
 — Hydrargyri album 563.
 — — cinereum 563.

Unguentum Hydrargyri rubrum 563.
 — Kalii jodati 442.
 — leniens = Cold-Cream 361.
 — Paraffini 361.
 — Plumbi 574.
 — Plumbi tannici 574.
 — Rosmarini composit. 361.
 — Tartari stibiati 522.
 — Terebinthinae 371.
 — Zinci 568.

Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel- u. Ätze 401.

Unterchlorigsaure Salze 487.
 Ural 43.
 Urechitin 289.
 Urechitoxin 289.
 Urethan 25. **45.** 67.
 Urethanum 67.
 Urosin = chinasaures Lithium 363.
 Urotropin 463.
 Urson 400.

Vanille s. Fructus Vanillae 340.
 Vanillin 340.
 Vaseline 358.
 Veilchenwurzel s. Rhizoma Iridis.
 Veratrin 214. **215.** 220.

Veratringruppe 214.

Veratrinum 220.

Verhalten im Organismus: Äthylalkohol 23, Ammoniak 85, Campher 281, Chloralhydrat 24, Chloroform 24, Coffein 106, Colchicin 222, Curarin 111, Gruppe des Antipyrins 257, Jodoform 24, Methylalkohol 23, Morphin 134, Nitroglycerin 74, Santonin 396, Strychnin 125, Sulfonal 25, Tannin 399, Theobromin 106, Urethan 25.

Verin 214.

Veronal 20. **46.**

Vichy-Pastillen 466.

Vinum 66.

— camphoratum 283.
 — Chinae 244.
 — Colchici 224.
 — Condurango 355.

Vinum Ipecacuanhae 207
 — stibiatum 522.
 Viscosität 292. 407.

Wabain = Oubain 289.

Wacholderbeeren 357.

Wacholdermus 357.

Wacholderpräparate 355.

Wachssalbe 361.

Wärmeverhalten nach: Alkohol 61, Antipyringruppe 249, Arsenik 513, Chinin 235, Digitalin 306, Morphin 254, Salicylsäure 259, Veratrin 220.

Waldwolleöl = Fichtennadelöl 371.

Walrat s. Cetaceum.

Wasser 404. 405. **408.**

Wasser- u. Salzgruppe 405.

Wassergas 76.

Wasserglas s. Liq. Natrii silicii.

Wasserschierling 286.

Wasserstoffsperoxyd **493.**

Wasserwirkung 408.

Weidenrinde 400.

Wein **57.**

Weingeist s. Spiritus.

Weinsäure 484.

Weinstein = saures weinsaures Kalium 477.

Wermut s. Herba Absinthii 351.

Wermutharz 343.

Wiener Ätze 454.

Wiener Trank s. Infus. Sennae composit. 450. 387.

Wismut 575.

Wismutgruppe 575.

Wismut, basisch-salpeters. 575, 577.

Wurmsamen 393.

Wurstvergiftung 209.

Xanthin 94.

Xanthinderivate 94. 106.

Xanthoproteinsäure 472.

Yerba Maté 94.

Yohimbin **160.**

Zimmt 347.
Zimmtaldehyd 347.
Zimmtsäure 263.
Zincum aceticum 568.
— chloratum 569.
— oxydatum 568.
— — crudum 568.
— sulfuricum 568.
Zink 566.
Zinkacetat s. Zinc. acet.
Zinkehlrid 568. 569.
Zinkgruppe 564.

Zinkoxyd 568. 568.
Zinksulfat 568. 568.
Zinksuperoxyd 493.
Zinngruppe 574.
Zinnchlorid 501.
Zittmannsches Decoct s. Decoct.
Sassaparillae 318.
Zitwersamen = Wurmsamen 396.
Zitwerwurzel 349.
Zucker 337. 339.
Zuckerkalk 457.
Zugpflaster 362.





Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig

April 1909.

Soeben erschienen:

DIE

RÖNTGENUNTERSUCHUNG

DER

BRUSTORGANE

UND IHRE ERGEBNISSE

FÜR PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

VON

PRIVATDOZENT DR. **HANS ARNSPERGER**

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN HEIDELBERG

MIT 34 ABBILDUNGEN UND 27 TAFELN

Preis brosch. M. 12.—, gebunden M. 13.50

Zur Einführung

von

Prof. **Krehl** in Heidelberg.

Niemand, dem die Klärung diagnostischer Probleme auf dem Gebiete der inneren Medizin am Herzen liegt, wird jetzt noch die Röntgenuntersuchung entbehren wollen oder können. Aber in dem Maße, in dem man bei der Diagnose nicht nach Worten sucht, sondern Aufschluß gewinnen will über den veränderten Zustand

des Körpers, werden wir verlangen, daß die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung sich eingliedern in den gesamten Bau unserer Diagnostik. Das macht unzweifelhaft gewisse äußere Schwierigkeiten. Die Röntgenuntersuchung erfordert, wenn sie Wert haben soll, völlige Beherrschung der Methodik, große Übung und eine ganze Reihe technischer Kenntnisse. Dadurch kommt es leicht zu einer Spezialisierung des Untersuchers und nun folgen die Abwendung von dem großen Gebiet der inneren Medizin, Einseitigkeit und Überschätzung der eigenen Methode leider so häufig fast naturgemäß. Jetzt gibt es die Röntgendiagnosen, die ohne Zusammenhang mit dem Gesamtgebiet entstehen, und die, weil sie Beziehungen weder zur pathologischen Anatomie noch zur pathologischen Physiologie haben, gewissermaßen in der Luft stehen. Wenn solche Diagnosen weiter Auslegung fähig unter geheimnisvollen Andeutungen den Kranken, wie es modernen Gebräuchen entspricht, direkt gesagt werden, so ist das Unglück leicht fertig. „Die große Schlagader ist etwas erweitert, sonst nichts.“ „In der Gegend der Lungenwurzel ist ein Schatten, man muß an ein Aneurysma der Aorta oder an Drüsen oder an eine Geschwulst denken.“ Jetzt hat der Kranke seinen Schrecken und der Arzt weiß genau soviel wie vorher. Bekanntlich ist jede ernste Diagnose ein Rechenexempel, das sich aus den verschiedensten Größen zusammensetzt. Der einzelne Faktor wird verwendet, in Anrechnung gebracht nach seiner durch die klinische Erfahrung erwiesenen Wertigkeit. Die diagnostische Bedeutung vieler Röntgenbeobachtungen muß aber bei ihrer großen Jugend erst noch festgestellt werden. Vor allem ist sie zu messen am Maßstabe der pathologischen Anatomie. Diese Wissenschaft muß nun einmal die Grundlage eines großen Teils unserer Diagnostik bleiben, wenn wir nicht den Boden unter den Füßen verlieren wollen. Sie ist aber für die Röntgendiagnostik noch längst nicht ausreichend herangezogen. Auch mit der Gesamtheit der üblichen klinisch-diagnostischen Methoden ist die Radiologie noch nicht so innig verwebt, so daß sie nicht neben ihr, sondern in ihr steht. Der Verfasser dieses Buches hat als langjähriger Schüler Wilhelm Erb's sich genau so mit den alten diagnostischen Methoden beschäftigt, wie er durch ein unermüdliches Studium und die praktische Übung vieler Jahre das Röntgenverfahren beherrscht. Es lag ihm bei der Abfassung dieses Buches an einer organischen Verschmelzung des radiologischen Verfahrens mit den übrigen Methoden und das muß

meines Erachtens das Ziel der diagnostischen Bestrebungen auf diesem Gebiete sein. Dann bleiben wir von selbst auf dem sicheren Boden der Anatomie und Physiologie.

L. Krehl.

Vorwort.

Die Erfahrungen, welche ich bei langjähriger Beschäftigung mit der Anwendung des Röntgenverfahrens in der inneren Medizin an einem großen, meist auch klinisch mitbeobachteten Materiale gewonnen habe, veranlaßten mich zu dieser Arbeit.

Die rasche Entwicklung der Röntgenmethode hat es manchem inneren Mediziner unmöglich gemacht, dieses diagnostische Gebiet in vollem Umfange zu beherrschen. Die immer mehr anwachsende Literatur bedarf einer Zusammenfassung und kritischen Sichtung.

Die Beschränkung auf die Besprechung der Röntgenuntersuchung der Brustorgane ist mit gutem Grunde geschehen. Denn die Umwälzung in der Röntgenuntersuchung der Baueingeweide, wie sie die letzte Zeit uns brachte, läßt eine Zusammenfassung und einen Überblick jetzt noch nicht zu.

Das Technische brauchte ich nicht weiter zu berücksichtigen; dafür existieren ausgezeichnete Lehrbücher, wie das von Albers-Schönberg, Gocht, Dessauer und Wiesner, Donath u. a. m. Ich will nur die medizinische Seite behandeln, etwa wie es Holzknecht in seinem Buche „Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide“ tat, welches 1901 erschien und noch heute für diesen Zweig des Röntgenverfahrens als klassisch bezeichnet werden darf.

Ich wollte aber nicht nur die Resultate der praktischen Anwendung des Röntgenverfahrens erörtern, sondern auch zeigen, welche Bedeutung die Röntgenmethode für die Aufklärung streitiger Fragen der Physiologie und der Pathologie gewonnen hat, und was sie noch leisten kann; wie sie auch für die wissenschaftliche Untersuchung und das Experiment zu verwenden ist.

H. Arnsperger.

Spezielle Chirurgische Diagnostik

für Studierende und Ärzte

von

Prof. Dr. F. de Quervain

P. D. der Chirurgie an der Universität Bern, Oberarzt an der Chirurgischen Abteilung
des Spitals in La Chaux-de-Fonds.

Mit 245 Abbildungen im Text und 3 Tafeln. Preis M 15.—, gebunden M 17.—.

Kritiken aus Zeitschriften:

Dtsch. med. W. Ein ganz vorzügliches Buch, das der Verfasser hier nicht nur den Studierenden, sondern auch dem praktischen Arzte in die Hand gibt, — eine sehr willkommene Ergänzung der systematischen Lehr- und Handbücher der Chirurgie. Garrè.

Wien. klin. W. Das Werk, durch 245 sehr gute Textabbildungen und mehrere Tafeln wesentlich unterstützt, enthält eine Fülle lehrreicher Beobachtungen und zeichnet sich durch vorzügliche Didaktik aus. Pupovac.

Zentralbl. f. Ch. Bei der ungewöhnlich guten Ausstattung und einem Umfange von über 600 Seiten ist der Preis von M 15.— ein sehr geringer. Heile.

Klin.-therp. W. Aber nicht nur die der Kocher'schen Schule entstammende, sondern auch eine eigene reiche chirurgische Erfahrung ermöglichte es dem Verfasser, das schwierige Gebiet der chirurgischen Diagnostik derart zu bearbeiten, daß der Studierende, noch mehr aber der praktische Arzt in dem Buche einen überaus schätzenswerten Wegweiser findet. H.

Münch. med. W. Eine groß angelegte chirurgische Diagnostik, etwa nach Art der Leube'schen internen Diagnostik, fehlte bisher in der chirurgischen Literatur. Der durch die Herausgabe der chirurgischen Enzyklopädie bestens bekannte Verfasser war in erster Linie berufen, ein solches Werk zu schreiben, und wir dürfen mit Befriedigung feststellen, daß ihm sein neues Unternehmen in hervorragender Weise gelungen ist. Krecke.

Zentralbl. f. Gynkg. Soweit wir als Gynäkologen beteiligt sind, müssen wir das Buch für ein ausgezeichnetes, praktisch gut verwertbares modernes Hilfsmittel zum Studium erklären. Fritsch (Bonn).

St. Petersburg. med. W. Bei der ungeheueren Menge neu erscheinender Bücher in der medizinischen Fachliteratur sollte man es kaum für möglich halten, daß noch was Originelles und etwas einem wirklichen Bedürfnis Entsprechendes geboten werden könne.

Das hat de Quervain mit seiner chirurgischen Diagnostik erreicht und Manchem vielleicht erst zum Bewußtsein gebracht, daß es trotz Albert und Landerer tatsächlich eine Lücke auszufüllen gab. Greiffenhagen.

Korresp.-Bl. f. schw. A. Das ist ein gutes, nein ein sehr gutes Buch, das dem praktischen Arzte hiermit angelegentlich empfohlen sei. Er wird seine Freude daran haben und es bald als zuverlässigen Wegweiser in chirurgischer Diagnostik und Indikationsstellung schätzen lernen. E. Hafter.

Z. f. Ch. Möge das vortreffliche Buch eine große Verbreitung finden und damit den Nutzen stiften, welcher ihm zukommt. Helferich.

M. f. Unfallhlkd. Es spricht für die außerordentliche Rührigkeit und den seltenen Fleiß des Verfassers, daß er wenige Jahre nach Vollendung seiner trefflichen, in demselben Verlage erschienenen Enzyklopädie der Chirurgie uns mit einem so schönen eigenartigen Werk beschenkt hat. Es möge und wird sich viel Freunde erwerben. Th.

Zentralbl. f. d. Grenzgb. d. M. u. Ch. Das Buch ist nicht nur für den praktischen Arzt, sondern auch für den Studenten empfehlenswert, welchem es beim Studium der chirurgischen Krankheiten vorzügliche Dienste leisten wird. v. Hofmann (Wien).

Berl. kl. W. Auf diesen Grundsätzen baut sich das vorliegende ausgezeichnete Werk auf, welches aus dem steten Verkehr mit Studenten und praktischen Ärzten herausgewachsen, von der großen persönlichen Erfahrung des Autors allenthalben Zeugnis ablegt.

Demnächst erscheint:

Lehrbuch der Ohrenheilkunde

von

Prof. Dr. Ostmann in Marburg i. H.

Mit vielen Abbildungen im Text. Preis *Mk.* 18.—, geb. *Mk.* 20.—.

Klinische Diagnostik und Propädeutik innerer Krankheiten

von

Dr. Ad. Schmidt

und

Dr. H. Lüthje

o. Prof. und Dir. der med. Klinik zu Halle

o. Prof. und Dir. der med. Klinik zu Kiel

I. Hälfte, bearbeitet von Dr. Ad. Schmidt

Preis broschiert ca. *Mk.* 10.—, gebunden ca. *Mk.* 11.50.

Die Stauungshyperämie nach Bier in der Ohrenheilkunde

von

Prof. Dr. R. Eschweiler in Bonn.

Preis ca. *Mk.* 4.—.

Soeben erschienen:

Kurzer Abriß der Psychologie, Psychiatrie und gerichtlichen Psychiatrie

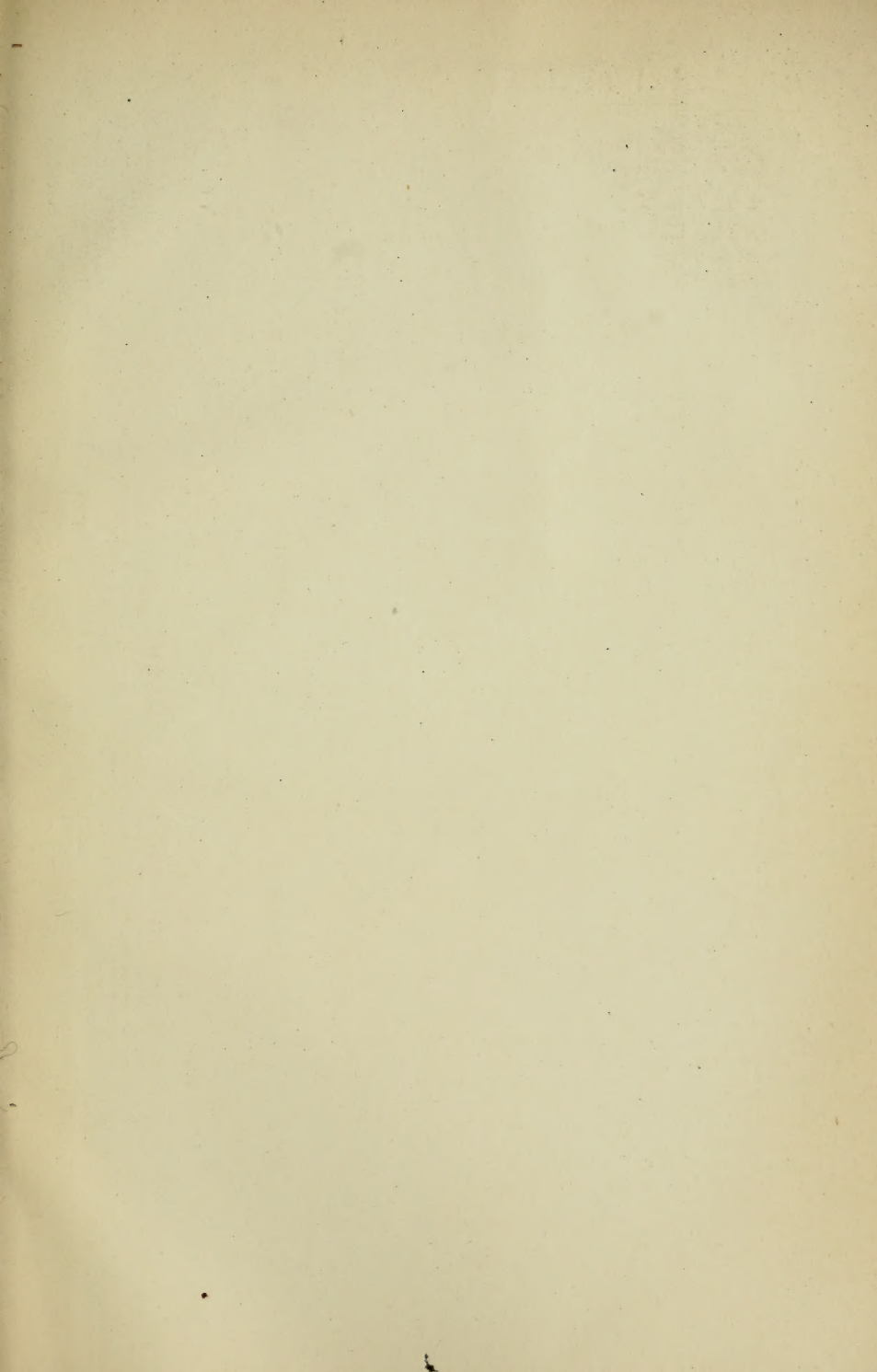
nebst einer ausführlichen Zusammenstellung der gebräuchlichsten Methoden
der Intelligenz- und Kenntnisprüfung

Für Juristen und Mediziner, besonders jüngere Psychiater

Von

Dr. Max Dost, Anstaltsarzt in Hubertusburg

Mit 1 Tafel und 21 Abbildungen im Text. Preis brosch. *Mk.* 4.—, gebunden *Mk.* 5.—.



THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW

AN INITIAL FINE OF 25 CENTS

WILL BE ASSESSED FOR FAILURE TO RETURN
THIS BOOK ON THE DATE DUE. THE PENALTY
WILL INCREASE TO 50 CENTS ON THE FOURTH
DAY AND TO \$1.00 ON THE SEVENTH DAY
OVERDUE.

BIOLOGY LIBRARY

OCT 4 1934

LD 21-5m-7,'33

YD055004

RS 187
S4
1909

197398

